Eigenschaften des Inhalationsanästhetikums Ethrane anhand der Literatur und eigener Untersuchungen

Vorgelegt

von

Margot Renate Reichenbach, geb. Windolph

aus

Frankfurt am Main

1976 № 162

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546226_0060

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. E. Rügheimer

Eigenschaften des Inhalationsanästhetikums Ethrane anhand der Literatur und eigener Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Margot Renate Reichenbach, geb. Windolph
aus Frankfurt am Main

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. Erich Rügheimer
Referent: Professor Dr. Erich Rügheimer

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 1976

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
	Geschichtlicher Überblick	1
II.	EIGENSCHAFTEN VON ETHRANE	3
	1. Physikalisch-chemische Eigenschaften	3
	2. Aufnahme, Verteilung und Elimination	5
	3. Kardiovaskuläres System	9
	a) Herzrhythmus	9
	b) Blutdruck	11
	c) Herzfrequenz	13
	d) Herzminutenvolumen	14
	e) Schlagvolumen	16
	f) Aortaler und pulmonaler Druck	17
	g) Myokardkontraktilität	18
	h) Gesamtgefäßwiderstand	20
	i) Koronarkreislauf	21
	j) Herzkreislaufreaktion auf $PaCO_2$-Veränderungen	22
	k) Gewebeoxygenation	23
	l) Verträglichkeit mit Katecholaminen	24
	m) Vergleich der Kreislaufbeeinflussung durch Ethrane und Halothan	26
	4. Atmungssystem	29
	5. Muskelrelaxierung	32
	6. Zentralnervensystem	35
	a) Narkoseeinleitung	35
	b) Aufrechterhaltung der Narkose	36
	c) Aufwachphase	37
	d) Neurophysiologische Wirkung	38
	e) Intrakranieller Druck	46
	f) Intraokularer Druck	47
	g) Gehirnstoffwechsel	47
	7. Vegetatives Nervensystem	48
	8. Nierenfunktion	50
	9. Leberfunktion	51
	10. Blutbild	54

Seite

11. Blutgerinnung und Blutungsneigung 55
12. Serumelektrolyte 55
13. Blutzucker- und Insulinspiegel und freie Fettsäuren im Plasma 56

III. GRUNDLAGEN UND METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN 57

1. Patientengut 57

a) Anzahl 57
b) Alters- und Geschlechtsverteilung 57
c) Risikostadien 58
d) Operationsarten 58
e) Narkosedauer 58

2. Art und Durchführung der Narkose 59

a) Prämedikation 59
b) Narkoseeinleitung 59
c) Aufrechterhaltung der Narkose 61
d) Ausleitung der Narkose 61

3. Apparatur und Methodik 62

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE 64

1. Aufwachzeit 64
2. Wirkung auf das kardiovaskuläre System 64

a) Herzfrequenz 65
b) Blutdruck 65

3. Blutbild 66

a) Rotes Blutbild 66
b) Weißes Blutbild 67

4. Blutchemische Werte 67

a) Glukose im Serum 67
b) SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase 68
c) Harnstoff und Kreatinin 68

V. DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE IM ZUSAMMENHANG MIT DER LITERATUR 69

VI. ZUSAMMENFASSUNG 78

VII. LITERATURANGABEN 101

I. EINLEITUNG

Geschichtlicher Überblick

Der modernen Anästhesiologie stehen zwei Gruppen wirksamer Narkotika zur Verfügung, Inhalations- und Injektionsnarkotika. Um das Jahr 450 vor Christus führte HIPPOKRATES die älteste uns bekannte Inhalationsnarkose mittels Kräuterdämpfen durch. Etwa um das Jahr 800 nach Christus wurden in Deutschland und Italien Schlafschwämme mit Pflanzenaufgüssen verwendet, deren Dämpfe narkotisch wirkten. Der Spanier R.LULLIUS entdeckte etwa 1200 den Äther. Seit 1772 ist durch J.PRIESTLEY (England) Stickoxydul (Lachgas) bekannt, seine analgetische Wirkung entdeckte 1798 H.DAVY aus England. 1846 wurde die erste Äthernarkose durchgeführt. Der Schotte J.SIMPSON verwendete 1847 das 1831 von GUTHRIE, LIEBIG und SOUBEIRAN entdeckte Chloroform zur Narkose. 1882 fanden A.v.FREUD (Österreich) die anästhetischen Eigenschaften des Zyklopropans und LUCKHARDT (USA) 1918 die des Äthylens. 1928 führten LUCAS und HENDERSON (Kanada) Cyclopropan als Anästhetikum ein, es folgte 1935 das Trichloräthylen (aus FREY, R., W.HÜGIN und O.MAYRHOFER, 1971).

1946 untersuchte B.M.ROBBINS (USA) die narkotische Wirkung fluorierter Kohlenwasserstoffe und stellte fest, daß jene mit niederem Siedepunkt krampfartige Bewegungen auslösen und daß sich bei niederem Siedepunkt zwar die anästhetische Wirksamkeit steigert, sich aber die Erholungsphase verlängert. Weiter vergrößern sich beim Zusatz von Brom die Wirksamkeit und die Sicherheitsgrenzen, beim Hinzufügen mehrerer Halogenatome vermindert sich die Brennbarkeit. Mindestens ein Wasserstoffatom ist aber notwendig, um die anästhetische Wirkung zu erhalten (DOPKIN, A.B. et al., 1969). SHUKYS (USA) synthetisierte 1951 das erste fluorier-

te Anästhetikum,einen ungesättigten Äthylvinyläther mit drei Fluoratomen, das Fluroxen ($CF_3CH_2OCHCH_2$). KRANTZ (USA) und Mitarbeiter bestätigten die anästhetischen Eigenschaften, jedoch ergaben sich gegenüber den bisher verwendeten Inhalationsnarkotika bei der klinischen Prüfung keine wesentlichen Vorteile. C.W.SUCKLING (USA) synthetisierte eine Reihe fluorierter Kohlenwasserstoffe, darunter 1951 das 2-Brom-2-Chlor-1,1,1,-trifluoraethan (A.B.DOBKIN et al., 1969). RAVENTOS und JOHNSTONE (England) führten eingehende pharmakologische Untersuchungen durch, seit 1956 wird die Verbindung unter dem Namen Halothan in der klinischen Praxis angewendet. 1960 führen ARTUSIO und VAN POZNAK (USA) Methoxyfluran ($CH_3OCF_2CHCl_2$) = Penthrane als Inhalationsnarkotikum ein (aus R.FREY, W.HÜGLIN, O.MAYRHOFER, 1971). Da sich die Hinweise mehrten, daß bei wiederholter Anwendung Halothan zu Leberschaden und Methoxyfluran zu Nierenfunktionsstörungen führen (F.PARONETTO, H.POPPER, 1970, I.RIETBROCK, 1972), wurden Inhalationsanaesthetika mit größerer Sicherheit gesucht und weiter fluorierte Verbindungen synthetisiert und geprüft.

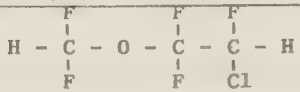
1963 untersuchten KRANTZ (J.C.KRANTZ et al., 1971) an verschiedenen Tierspezies die von R. TERRELL,R. entwickelte halogenierte flüssige Verbindung 347, chemisch 2-Chlor-1,1,2-Trifluoroäthyl-Difluormethyl-Äther (CHF_2-O-CF_2-CHFCl), bekannt als Enflurane oder Ethrane, VIRTUE et al., 1966, beginnen 1966 mit der klinischen Anwendung und ersten Untersuchungen am Menschen.

II. EIGENSCHAFTEN VON ETHRANE

1. Physikalisch-chemische Eigenschaften

Ethrane ist ein gesättigter halogenierter Methyl-äthyl-äther. Durch die Gegenwart von zwei hochgradig elektronegativen Fluoratomen am Kohlenstoffatom auf beiden Seiten des Sauerstoffatoms wird der Einfluß des Äther-Sauerstoffs (R_1-O-R_2) verringert. Dadurch verhält sich Ethrane mehr als Kohlenwasserstoff denn als Äther (LINDE et al., 1970). In seinen biologischen Eigenschaften ähnelt Ethrane Halothan stärker als das halogenierte Methoxyfluran (LAWIN,P. und H.FOITZIK, 1972). Im ganzen enthält das Ethrane-Molekül fünf Fluor-Atome, die in ihrer charakteristischen Gruppierung dem Molekül eine große chemische Stabilität verleihen. Tabelle 1 zeigt seine physikalischen und chemischen Eigenschaften.

Tabelle 1: Physikalische und chemische Daten von Ethrane (DOPKIN,A.B. et al., 1968, EGILMEZ,A., A.B.DOPKIN, 1972, F.T.SCHUH, 1974)

Strukturformel		
empirische Formel	CHF_2-O - CF_2CHFCl	
Aussehen		klar,farblos
Molekulargewicht		184,5
Spezifisches Gewicht	25/25°C	1,517
Siedepunkt (°C, 760 mmHg)		56,5
Dampfdruck (mmHg)	bei 20°C	180
	bei 25°C	225
	bei 37°C	355
Dampf-Dichte (Luft = 1)		6,4
Verdampfungswärme (cal/g)		37,5
Verteilungskoeffizient (bei 37°C)		
	Wasser/Gas	0,82
	Blut/Gas	1,91
	Öl/Gas	98,5
Minimale alveolare Konzentration(M.A.C.)(Vol %) bei 37°C, in Sauerstoff		1,68
Blutkonzentration (mg/100 ml), bei 1 x M.A.C., bei 37°C und 713 Torr		21,8
Löslichkeit von Ethrane in H_2O bei 22°C		0,275 %
Löslichkeit von H_2O in Ethrane		0,13 %
Einheit bei Gas-Chromatographie		> 99,9 %
Entflammbar in Luft (in anästhetischer Konzentrat.)		nein
Entflammbar in Sauerstoff		nein
Entflammbar in Lachgas/Sauerstoff		nein
Geruch		ätherähnl.,angenehm
Hypnotische Potenz (Diäthyläther = 1)		3
Analgetische Potenz(Diäthyläther = 4)		3 (?)
Relaxierende Potenz(Diäthyläther = 4)		3
Stabilität mit Natronkalk		ja
Metall		ja
Licht		ja
Feuchtigkeit		ja
Hitze		ja
Stabilisator oder dunkle Flaschen erforderlich		nein

2. Aufnahme, Verteilung und Elimination

Hoher Dampfdruck und ein niedriger Blut-Gas-Verteilungskoeffizient weisen auf relativ schnelle Narkoseeinleitung hin. Die Geschwindigkeit der Narkoseein- bzw. -ausleitung ist abhängig von der Geschwindigkeit der Partialdruckänderungen im Gehirn, die wiederum vom jeweiligen Partialdruck im Blut abhängen. Der Partialdruck im arteriellen Blut ist bedingt durch den Partialdruck der Substanz in der Einatmungsluft, das Atemminutenvolumen und der Diffusionsfähigkeit der Substanz durch die Alveolarmembran (GÖTHERT, M, 1975). Durch die geringe Blutlöslichkeit von Ethrane erreicht die alveoläre Konzentration rasch die des Inspirationsgemisches. TORRI,G. et al., 1972,zeigen, daß bei kontrollierter Beatmung und Inhalation von 0,5 Vol % Ethrane nach fünf Minuten 50,4 ($\pm$ 2,0) % des Gleichgewichts zwischen der Ethrane-Konzentration in der Alveolar- und der Inspirationsluft und nach fünfzehn Minuten 61,0 ($\pm$ 1,6) % erreicht wird. Danach steigt die Aufnahme nur noch sehr langsam. Für eine rasche Narkoseeinleitung spricht außer dem Partialdruck von Ethrane, der hoch genug ist, hohe Einatmungskonzentrationen vom Verdampfer zu erhalten, die minimale alveoläre Konzentration (MAC = AD_{50} = anesthetic dose 50 %), d.h. diejenige alveoläre Konzentration, die bei 50 % der Untersuchten eine muskuläre Reaktion auf einen Schmerzreiz verhindert (EGER,E.I.,II., L.J. SAIDMAN and B. BRANDSTATER, 1965), sie beträgt für Ethrane für einen Erwachsenen mittleren Alters 1,68 Vol % (GION,H., L.J.SAIDMAN, 1971) wobei berücksichtigt werden muß, daß der MAC-Wert sich altersabhängig verändert. Entspricht diese Änderung der bei Halothan, so beträgt der MAC-Wert für Ethrane für Jugendliche 1,90 Vol % und bei Patienten über 70 Jahren weniger als 1,55 Vol %. Außerdem entspricht der alveoläre Anaesthetika-Partialdruck nicht genau dem arteriel-

len Druck und dem Partialdruck im Gehirn, da anzunehmen ist, daß das Ausatmungsgas mit dem Einatmungsgas kontaminiert. Damit entsteht ein Unterschied zwischen der Alveolarluft aus gut durchströmten Alveoli und aus denen mit ungleichmäßiger Durchströmung (Totraumluft). Der Unterschied beträgt jedoch weniger als 5 %, da Ethrane im Blut nur gering löslich ist. Nach Sättigung der stark durchbluteten Gewebe sinkt die Aufnahme des Anaesthetikums schnell und damit auch die Inspirationskonzentration. Die inspiratorische Konzentration liegt bei den Untersuchungen von GION,H. und L.J.SAIDMAN, 1971, im Mittel nicht höher als 22 % über der gemessenen Ausatmungskonzentration. Selbst bei einer mehr als 10 %igen Kontamination von Alveolar- mit inspiratorischem Gas läge der wahre Alveolarpartialdruck weniger als 5 % unter dem gemessenen Exspirationspartialdruck. Weiter läßt sich nach GION,H. und L.J.SAIDMAN, 1971, sagen, daß bei Hinzufügen von 70 % N_2O (Stickoxydul) zur Inspirationsluft zur Ethranenarkose der MAC-Wert auf etwa 0,56 % erniedrigt wird. Nach TORRI,G. et al., 1972, müssen bei ähnlichen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten für Ethrane und Halothan (2,36) bei unterschiedlicher Anstiegs- und Abfallrate der alveolaren Konzentration beider Anaesthetika unterschiedliche Löslichkeitsverhältnisse vorliegen. Die Autoren zeigen, daß Ethrane in den ersten Minuten schneller aufgenommen wird als Halothan, nach 15 Minuten zeigen die Diagramme (Aufnahme/Zeiteinheit) ähnlichen Kurvenverlauf.

TORRI,G. et al., 1972, stellen in einem Diagramm die Elimination von unverändertem Ethrane in der Ausatmungsluft dar, wobei sie die Abflutung semilogarithmisch gegen die Zeiteinheit aufzeichnen. Die sich ergebende Kurve zerlegen sie wiederum in drei einfache Expotentialkurven, jede dieser Kurven spiegelt eine ideale Gewebegruppe des Körpers wider. Es ergeben sich drei Geraden mit unterschied-

lichem Gefälle, je nach der Verteilung des Narkotikums in den verschiedenen Geweben. Die erste für 17 % des wiedergewonnenen Ethrane und mit einer Halbwertszeit von 17,8 (10-35) Minuten, dies stellt die Entsättigung der gefäßreichen Gewebegruppen dar, das heißt Gewebe mit hoher Perfusion und geringer Narkosekapazität (z.B. Gehirn, Leber, Niere), die zweite mit 41 % und einer Halbwertszeit von 3,2 (1,5-3,7) Stunden stellt die Ausscheidung aus Muskelgewebe dar, die dritte für die restlichen 42,2 % und einer Halbwertszeit von 36,2 Stunden gibt die Freisetzung aus dem Fettgewebe mit seiner geringen Durchblutung wieder.

CHASE, R.E. et al., 1971 kamen bei ihren Untersuchungen über Ausscheidung und Metabolismus von Ethrane beim Menschen unter Narkosebedingungen (1,5 Vol % Ethrane) zu folgenden Ergebnissen: Im Atemgasgemisch wurden 85,1 % der absorbierten Ethranemenge wiedergewonnen, davon 82,7 % ($\pm$18,8) als unverändertes Ethrane in der Ausatmungsluft. 50 % wurden dabei innerhalb der ersten 18 Stunden nach Narkoseende, wiederum 50 % davon innerhalb der ersten 5 Stunden nach der Anästhesie ausgeatmet. Es fand sich keine Beziehung zur Anästhesiedauer. 2,4 % der absorbierten Ethranemenge fanden sich als nichtflüchtige Metaboliten im Urin, und zwar 0,5 % in anorganischer und 1,9 % in organischer Form. Das Ausscheidungsmaximum der Fluorionen im Urin wurde nach 7 Stunden (20-60 mg F/Tag) erreicht, das Maximum der organischen Fluor-Metaboliten am 2. Tag (15-70 mg/Tag). Bei einfachem expotentiellen Verlauf betrugen die Halbwertszeiten 1,55 bzw. 3,69 Tage. Nach weniger als einer Woche war die Fluor-Ionen-Ausscheidung im Urin normal, organische Fluor-Metaboliten fanden sich noch nach 17 Tagen. 14,9 % Ethrane wurden nicht zurückgeatmet und nicht im Urin ausgeschieden. Nur geringe Anteile davon

lassen sich in Schweiß, Stuhl und durch perkutane Verluste nachweisen, der Hauptteil jedoch ist nach CHASE, R.E. et al., 1971, der unzureichenden Technik bei der Sammlung der Ausatmungsgasproben zuzuschreiben, die nicht allen Veränderungen der Ventilation und der physischen Aktivität berücksichtigt, die die Ausscheidung von Ethrane beeinflussen könnten.

Es werden also 2,42 % des den Patienten angebotenen Ethrane metabolisiert, dieser Wert liegt deutlich unter dem von REHDER, K. et al., 1967, für Halothan gefundenen Wert von 12 - 20 % und nach CASCORBI, H.F. et al., 1970, bis zu 25 %. CHASE, R.E. et al., 1971, sehen die Ursache in der chemischen Stabilität des Ethrane-Moleküls, bedingt durch den hohen Grad der Fluorisation und den relativ niedrigen Blut/Gas Teilungskoeffizienten von 1,91. FISEROVA-BERGEROVA Y. und J.PHILLIPS, 1970, zeigen 1970 an Mäusen, daß es nach Absorption fluorierter Anaesthetika zum signifikanten Anstieg von Fluorionen im Knochen kommt, jedoch der Ethrane Umsatz äußerst gering ist. REHDER, K. et al., 1967, ermitteln 1967, daß beim Menschen etwa die Hälfte der anorganischen Fluorionen, die bei der Biotransformation von Ethrane entstehen, vom Knochen aufgenommen werden.

Auch HALSEY, M.J. et al., 1971, sahen bei ihren Untersuchungen über den hepatischen Metabolismus von Ethrane und Halothan an Zwergschweinen für Ethrane eine nur geringe oder gar keine, für Halothan dagegen eine beträchtliche Metabolisierung in der Leber.

Die pulmonale Elimination von Ethrane erfolgt nach TORRI, G., 1972, nach 30 Minuten Gleichgewichtsverteilung deutlich schneller als nach 60 Minuten, jedoch in beiden Fällen schneller als die Aufnahme, da die relativ kurze Aufnahmezeit nicht für eine vollständige Gleichgewichts-

verteilung zwischen Körpergewebe und eingeatmeter Ethranegas-Konzentration ausreicht. Die alveolare Konzentration von Ethrane fiel nach Unterbrechung der Zufuhr innerhalb 5 Minuten auf etwa 28 %, dieser Wert wurde von Halothan erst nach 30 Minuten erreicht (SCHUH,F.T., 1974). Vergleicht man die Ausscheidungskurven von Ethrane und Halothan, so erkennt man die größte Differenz der Steigerungsgrade der Kurven für beide Narkosemittel in dem Abschnitt, der dem Gewebe mit hoher Narkosekapazität und sehr geringer Perfusion entspricht, dies bedeutet, daß Ethrane eine 25 - 35 % geringere Löslichkeit im Fettgewebe als Halothan hat(TORRI,G. et al.,1972).

3. Kardiovaskuläres System

a) Herzrhythmus

Herzrhythmus und Herzfrequenz zeichnen sich während Ethranenarkose durch bemerkenswerte Stabilität aus (BOTTY,C. et al., 1968), DOPKIN,A.B. et al., 1969, LEBOWITZ,M.H., 1972, BEER,D. et al., 1973). Keinerlei EKG-Veränderungen finden DOPKIN,A.B. et al., 1968, DRIPPS,R.D., 1968, MARSHALL,B.E. et al., 1971, KLOSE,R. et al., 1975. Nur wenige Autoren berichten über während Ethrane-Narkose aufgetretene Arrhythmien, so sehen BOTTY,C. et al., 1968, bei 142 Patienten (Ethrane-Konzentration 1,0 - 3,5 Vol %) viermal Knotenrhythmus, der in Intervallen erschien und reversibel war. Bei SHIMOSATO,S. et al., 1969b(2,7 Vol % Ethrane) zeigten drei von 32 Patienten Arrhythmien, je einmal vorzeitige Kammerkontraktion, Knotenrhythmus und für 2-3 Minuten einen Bigeminus. ETSTEN,B.E., 1970,(2,6 Vol % Ethrane) beschreibt elf Arrhythmien bei 145 Patienten, vom Knotenrhythmus bis zu gelegentlichen frühzeitigen Kammerkontraktionen. FABIAN,L.W., 1968,und

LINDE,H.W., 1970, sahen bei 50 bzw. 60 Patienten sehr selten vorübergehend Knotenrhythmus. Bei 8 von 250 Patienten entwickelten sich bei LEBOWITZ,M.H. et al., 1970 b), Arrhythmien, dabei kam es zu frühzeitigen Kammerkontraktionen, Bradykardien, fehlenden P-Wellen, vorzeitigen Vorhofkontraktionen und Knotenrhythmus. HANQUET,M., 1974, berichtet bei 500 Patienten und Ethrane-Konzentrationen von 1,5 Vol % von 2 Fällen mit ventrikulären Extrasystolen und 13 Fällen von Vorhofextrasystolen, jedoch häufiger vorübergehende Vorhofstörungen mit leichter Bradykardie. Alle EKG-Veränderungen waren nur vorübergehend und leicht zu beheben durch Narkoseabflachung, -vertiefung (ETSTEN,B.E., 1970), mit Gabe von Atropin sulfuricum oder mit verbesserter Beatmung (LEBOWITZ,M.H., 1970a). KUSE,K. und KÖHLER,H., 1974, behandelten ventrikuläre Extrasystolen, die bei 3 von 20 Patienten bei einer Ethrane-Konzentration von 2 ($\pm$ 0,5) Vol % vorkamen, erfolgreich mit Lidocain und Phenhydan (Diphenylhydantoin). EGILMEZ,A. und DOPKIN, A.B., 1972, sahen bei 70 Patienten einen Patienten mit präoperativ bestehendem Vorhofflimmern, der während der Ethrane-Narkose eine Bradykardie entwickelte. ETSTEN, B.E., 1970, berichtet von einem Patienten mit präoperativen Episoden ventrikulärer Tachykardien, der für die Dauer der Anaesthesie Sinusrhythmus zeigte. Die Ventrikeltätigkeit bleibt nach HENSCHEL,E.O., 1971, bei Patienten ohne präoperative Rhythmusstörungen auffallend stabil, bei schon bestehenden Arrhythmien wirkt Ethrane als stabilisierende Medikation. Bestätigt wird dies auch durch Arbeiten von HANQUET,M., 1974, AGUADO MATORRAS,A., 1974 und HENNES,H.H., 1975 sowie KARLICZEK,G. et al., 1974, die bei 27 myocardial vorgeschädigten Patienten, meist mit Klappenfehlern Schweregrad III, bei Ethranekonzentrationen von 1,5 Vol % keine Rhythmusstörungen

sahen. Als Ursache für die bei Ethrane-Narkosen nur relativ selten auftretenden Arrhythmien sieht GÖTHERT,M., 1975 b), die durch eine Hemmung der Freisetzung verminderte Katecholaminkonzentration an den adrenergen Rezeptoren des Herzens an, auch wenn Ethrane den Herzmuskel gegenüber Katecholaminen sensibilisiert.

b) Blutdruck

Bei Narkoseeinleitung kommt es nahezu regelmäßig zu einem Abfall des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks (VIRTUE,R.W. et al., 1969, LEVESQUE,P.R., 1974).

Wird zur Einleitung Thiopental oder ein anderes Barbiturat zusätzlich zu Ethrane gegeben, kommt es zunächst zu einem raschen RR-Abfall, bedingt durch das Barbiturat, dann folgt ein etwas langsamerer RR-Abfall, hervorgerufen durch Ethrane (DOPKIN,A.B. et al., 1968). Die Höhe des Blutdruck-Abfalls wird, sicherlich abhängig von der jeweils gebräuchlichen Dosierung, unterschiedlich angegeben. So fanden z.B. VIRTUE,R.W. et al., 1966,durchschnittlich 25 mm Hg, LEBOWITZ,M.H., 1970 a) bei 10 % der Patienten 30 mm Hg, ETSTEN,B.E., 1970,systolisch 18 mm Hg, diastolisch 7 mm Hg Blutdruck-Abfall. Minimal 10 % bis maximal 60 % findet man bei FABIAN,L.W., 1968. Bei LINDE,H.W. et al., 1970 haben 40 % der Patienten gar keinen bzw. einen sehr geringen, 60 % mehr als 10 mm Hg Blutdruck-Abfall. Als mittlere Blutdrucksenkung geben außerdem an KOTTMANN,B. et al., 1974:5 %, GITSCHMAN,J. und L.GERSTENBERGER, 1974: 9,5 %, HANQUET,M., 1974: 10 - 15 %, GRAVES,C.L. und N.H.DOWNS: 1974 sowie HENNES, H.H., 1975: 12 % und HALDEMANN,G. et al., 1974: 16 %. ETSTEN,B.E., 1970,sah eine Blutdruck-Amplituden-Abnahme

von 11 $\pm$ 6,6 mm Hg, bei HANQUET,M., 1974, blieb die Amplitude unverändert.

Besonders ausgeprägt zeigt sich der Blutdruckabfall bei Patienten mit pränarkotisch bestehender Hypertonie (LINDE,H.W. et al., 1970) und bei Patienten mit chronischer oder akuter Hypovolämie (FABIAN,L.W., 1968, BEER,D. et al., 1973). Von diesen Patienten abgesehen führt die chirurgische Stimulation bei nahezu allen Patienten durch den Schmerzreiz zur Normalisierung des Blutdrucks bzw. zum Erreichen des Ausgangswertes (BOTTY, C. et al., 1968, LINDE,H.W., 1969, CRAYTHORNE,N.W.B., 1970, LEBOWITZ,M.H., 1970a). Bleibt die Stimulation zu lange aus, so kann es entweder zu ausgeprägter Hypotonie oder zu ungenügender Narkosetiefe für die verspätet beginnende Operation kommen (CRAYTHORNE,N.W.B., 1970). Während der Narkose bleibt der Blutdruck auffallend stabil (DOPKIN,A.B. et al., 1968), Blutdruckabfall ist, von nicht ausgeglichenen größeren Blutverlusten abgesehen, ein sicheres Zeichen für Ethrane-Überdosierung (DOPKIN, A.B., 1968, DRIPPS,R.D., 1968a, LINDE,H.W., 1969, EGILMEZ,A. und DOPKIN,A.B., 1972, BEER,D. et al., 1973), wird die Ethrane-Dosierung reduziert, so normalisiert sich der Blutdruck rasch. Auch während der Aufwachzeit bleibt der Blutdruck stabil (DOPKIN,A.B., 1968, EGILMEZ,A. und DOPKIN,A.B., 1972).

Das Blutdruckverhalten während und nach Ethrane-Narkose bei myokardial vorgeschädigten Patienten (Klappenfehler mit Schweregrad III) untersuchten KARLICZEK,G. et al., 1974. Nach 10 Minuten Ethrane-Inhalation und einer Konzentration von 1,5 Vol % zeigten die Patienten einen Abfall des systolischen Drucks um 29 %, des diastolischen um 16 % und des Mitteldrucks um 22 %.

c) Herzfrequenz

Die Mehrzahl der Autoren gibt eine mäßige Erhöhung der Herzfrequenz an, z.B. DOPKIN,A.B. et al., 1968, LAWIN,P. und FOITZIK,H., 1972, MORR-STRATHMANN,U. et al., 1975, KLOSE,R. et al., 1975, KOTTMANN,B. et al., 1974,geben eine mittlere Herzfrequenzzunahme von 19 % an, HALDEMANN, G., et al., 1974,von 20 % und LEVESQUES,P.R. et al., 1974, von 21 Schlägen/Minute. ETSTEN,B.E., 1970,gibt bei einer Gesamtzahl von 145 Patienten für 70 % einen Frequenzanstieg an, 18 % zeigten einen Pulsabfall und bei 12 % trat keine Veränderung der Frequenz auf, wenngleich alle Patienten einen Blutdruckabfall zeigten. Demgegenüber geben LINDE,H.W. et al., 1965,für 71 % von 243 Patienten gleichbleibende Herzfrequenz an, 16 % der Patienten zeigten eine Verlangsamung, 13 % Beschleunigung. Auch BOTTY, C. et al., 1968, und FABIAN,L.W., 1968, sahen sehr selten Herzfrequenzänderungen, jedoch mit der Einschränkung, daß es bei Narkoseeinleitung wohl zu Frequenzänderungen kommen kann, je nach Patienten-Status, Barbiturat-und/oder Ethrane-Dosierung.

Eine meist mäßige Verminderung der Pulsrate geben EGILMEZ, A. und DOPKIN,A.B., 1972, und BEER,D. et al., 1973, an,selbst bei 3 Vol % Ethrane sahen letztere in der zweiten Narkosestunde nur eine Herzfrequenzabnahme von 10 %. 500 Kinder zeigten bei HENNES,H.H. et al., 1975, zu Beginn der Narkose mit Ethrane einen mittleren Herzfrequenzabfall von 13,5 %, der Ausgangswert wurde langsam wieder erreicht. Auch bei myokardial durch Klappenfehler vorgeschädigten Patienten und einer Ethrane Dosierung von 1,5 Vol % kam es bei den Patienten von KARLICZEK,G. et al., 1974, nur zu einem geringen, nicht signifikanten Abfall der Pulsrate.

Die Zunahme der Herzfrequenz bei Ethrane und in geringerem Maße bei Halothan ist nach TARNOW,J. et al., 1974 , überwiegend baroreflektorisch bedingt und nicht aufgrund der ß-Rezeptoren-Stimulation, die von PRICE,H.L. et al., 1970, nachgewiesen wurde. Die zum Teil beschriebene Abnahme der Herzfrequenz unter Ethrane und Halothan führen TARNOW,J. et al., 1974, auf sehr hohe Ausgangsfrequenzen zurück.

d) Herzminutenvolumen

Das Herzminutenvolumen bzw. der Herzindex (Herzindex = Herzminutenvolumen bezogen auf m^2 der Körperoberfläche) werden durch Ethrane vermindert(LEVESQUE,P.R. et al., 1974, PETER,K. et al., 1974). Es werden in der Literatur unterschiedliche Werte für das Ausmaß der Herzminutenvolumen-Abnahme angegeben, so ermittelten beim Menschen MARSHALL,B.E. et al., 1971: 9 %, VIRTUE,R.W. et al., 1966: 20 %, GRAVES,C.L. und DOWNS,N.H., 1974: 12 %, HUSE,K. und KÖHLER,H., 1974:24 % und HALDEMANN,G. et al., 1974: 30 %. DOPKIN,A.B. et al., 1968, sahen bei Narkoseeinleitung mit Thiopental und Gallamin eine Verminderung des Herzindex um fast 13 %, durch Ethrane sank der Herzindex um weitere 9 %.

Besonders ausgeprägt ist die Herzvolumenverminderung bei geriatrischen Patienten. Nach MORR-STRATHMANN,V. et al., 1975 a,sank 5 Minuten nach Beginn der Ethrane-Narkose das Herzzeitvolumen bei den ab 65-jährigen Patienten im Mittel um 41 %. Auch bei den durch Klappenfehler (Grad III) vorgeschädigten Patienten fiel bei KARLICZEK,G. et al., 1974,bei einer Ethrane-Dosierung von 1,5 Vol % das Herzminutenvolumen um mehr als 25 %,ebenso der linksventrikuläre Druck und die linksventrikuläre Druckanstiegsge-

schwindigkeit. Die Verminderung des Herzminutenvolumens ist dosisabhängig (ETSTEN,B.E., 1970), PETER,K. et al., 1974,sahen beim Hund bei 1 Vol % Ethrane-Konzentration eine Verringerung des Herzminutenvolumens um 10 %, bei 4 Vol % um 42 %. Nach 30 Minuten Narkose tritt in der Regel auffallende Stabilität der Kreislaufparameter ein, wenn auch auf einem etwas niederem Niveau als beim wachen Patienten, z.B. bei BEER,D. et al., 1973, bei Untersuchungen am Hund mit 1 Vol % ergab sich ein um 10 % erniedrigter Wert. PETER,K. et al., 1974,sahen, ebenfalls bei Hunden, daß die Verminderung der hämodynamischen Meßgrößen bei Dosierungen zwischen 1,0 und 3,0 Vol % bereits innerhalb eines Zeitraums von 5 Minuten beendet ist und daß danach die einzelnen Kreislaufgrößen nahezu unbeeinflußbar sind.

Eine Erhöhung des Herzminutenvolumens und beinahe konstantes Schlagvolumen sahen ROUGE,J.C. et al., 1969,während Ethrane-Narkose bei spontan atmenden Patienten.

Während der Aufwachphase werden die Ausgangswerte rasch wieder erreicht, innerhalb 10 Minuten nach BEER,D. et al., 1973, bis 30 Minuten nach DOPKIN,A.B. et al., 1968, meistens sogar gering überschritten (VIRTUE,R.W. et al., 1966, PETER,K. et al., 1974).

e) Schlagvolumen

Als mittlere Schlagvolumenverminderung werden bei unterschiedlichen Ethrane-Konzentrationen für den Menschen folgende Werte in der Literatur angegeben:

VIRTUE,R.W. et al., 1966: 30 %
DOPKIN,A.B. et al., 1968: 30 % (0,5 - 3,0 Vol % Ethrane)
GRAVES,C.L. und N.H.DOWNS, 1974: 15 % (1,2 Vol %)
KARLICZEK,G. et al., 1974: 17 % (1,5 Vol %)
HALDEMANN,G. et al., 1974: 41 % (1,5 Vol %)
LEVESQUE,P.R. et al., 1974: 21 % (2,3 Vol %)
HUSE,K. und H.KÖHLER, 1974, geben als Verminderung des Schlagindex bei 2 Vol % Ethrane 22 % an.

Bei Hunden betrug die Schlagvolumenverminderung bei:

BEER,D. et al., 1973: 20 % (2 Vol %)
PETER,K. et al., 1974: 10 % (1,0 Vol %)
40 % (4,0 Vol %)
TARNOW,J. et al., 1974: 54 % (2,2 Vol %)

Für die Mehrzahl der Werte läßt sich ein von der Ethrane-Dosierung abhängiger Abfall des Schlagvolumens erkennen.

f) Aortaler und pulmonaler Blutdruck

Auch der Aortenmitteldruck vermindert sich dosisabhängig. Bei Untersuchungen am Hund fanden BEER,D. et al., 1973, und PETER,K. et al., 1974, bei einer Ethrane-Konzentration von 1,0 % übereinstimmend einen signifikanten Abfall von 20 % ($p < 0,01$), bei 2 Vol % Ethrane ermittelten BEER,D. et al., 1973, einen Abfall um 33 % ($p < 0,001$), bei 3 Vol % um 35 % ($p < 0,001$) des Ausgangswertes, für 4 Vol % fanden PETER,K. et al., 1974, eine Verminderung um 37 %. Auch hier fällt die abnehmende Beeinflußbarkeit nach anfänglich stärkerem Abfall der Kreislaufgrößen auf.

Nach BEER,D. et al., 1973, wird der Mitteldruck der A. pulmonalis geringfügig deprimiert, selbst bei 3 Vol % Ethrane betrug der tiefste Abfall nur 10 % des Ausgangswertes.

Untersuchungen bei geriatrischen Patienten während Ethrane-Narkose von MORR-STRATHMANN,U. et al., 1975 a) zeigen jedoch einen statistisch hochsignifikanten Anstieg des Pulmonalarteriendrucks. Alle diese Patienten hatten bereits vor Narkosebeginn einen erhöhten Pulmonalarteriendruck. Eine möglicherweise vorhandene pulmonal-vaskuläre Vorschädigung ist also entscheidend für Veränderungen des Pulmonalarteriendrucks während Ethrane-Narkose.

Bei ansteigendem $Pa\,CO_2$ beobachteten MARSHALL,B.E. et al., 1972, vermutlich wegen zunehmenden pulmonalen Blutstroms einen Anstieg des Pulmonalarteriendrucks.

Die Veränderungen in der Hämodynamik des kleinen Kreislaufs unter Ethrane sind noch weitgehend ungeklärt. Es wird von MORR-STRATHMANN,U. et al., 1975, vermutet, daß

der Anstieg des Pulmonalarteriendrucks nicht allein durch eine linksventrikuläre Insuffizienz sondern auch durch eine alveolare Minderbelüftung mit daraus folgender Hypoxie und dem dadurch ausgelösten Euler-Liljestrandt-Mechanismus bedingt ist, da sich gezeigt hat, daß Ethrane unter Spontanatmung eine Atemwegswiderstandserhöhung sowie eine Abnahme der Compliance und des Atemminutenvolumens hervorrufen kann (RÜGHEIMER,E. et al., 1974) sowie eine alveolare Hypoventilation als Folge einer zentralen Atemdepression (ERHORN,H. et al., 1974).

g) Myokardkontraktilität

SHIMOSATO,S. et al., 1969 b),führten am isolierten Katzenpapillarmuskel des rechten Ventrikels genaue Untersuchungen darüber aus, welche Wirkung Ethrane auf den Eigenkontraktilitätszustand des Herzmuskels hat. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß die Eigenkontraktionskraft des Herzmuskels significant verringert wird ($p<0,01$), bedingt durch den Abfall der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit (V_{max}), der maximalen Kontraktionskraft (F_m) des isotonisch kontrahierten Muskels und der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit des isometrisch kontrahierten Muskels, das bedeutet, Ethrane verringert die Intensität und die Dauer des aktiven Zustands der kontraktilen Elemente und der myocardialen Kontraktionskraft.

Die Ergebnisse sprechen dafür, daß Ethrane eine direkt negativ inotrope Wirkung auf die Kontraktilität des isolierten Herzmuskels ausübt, und zwar reversibel und mit deutlicher Dosiswirkungsbeziehung. Mit zunehmender Ethranekonzentration nimmt die Myokardkontraktilität

ab, die Kraft-Geschwindigkeitskurven werden konzentrationsabhängig nach links verschoben. Dieselben Autoren kamen am intakten Hundeherzen zu dem gleichen Ergebnis (SHIMOSATO,S. et al., 1969 a)), auch die Arbeiten von OVADIA,L.O., 1968,und KAVAN,E.M., 1972,stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Vergleichende Untersuchungen während Ethrane-Narkose an isolierten katzenpapillarmuskeln intakter Herzen und solcher mit experimentell erzeugtem Herzfehler mit erhöhtem Druck im rechten Ventrikel von KEMMOTSU,O. et al., 1974,zeigen, daß dies nicht nur für gesunde Herzen zutrifft. Die Eigenkontraktionskraft der Papillarmuskeln bei Herzen mit künstlich erzeugtem Herzfehler wurde stärker verringert als die normaler Herzmuskeln, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Sie entsprachen denen bei Halothannarkose.

BROWN,B.R. und CROUT,J.R., 1971,zeigen, daß Propranolol die Wirkung von Ethrane wie die von Halothan auf die isometrische Kontraktion der Katzen-Papillarmuskel nicht beeinflußt. Sie schließen daraus, daß diese Anästhetika die ß-adrenergen Receptoren der Papillarmuskeln von Katzen nicht direkt stimulieren.

Nach SHIMOSATO,S. et al., 1969 b),und IWATSUKI,N. et al., 1970,wird bei isotonischer Kontraktion die maximale Kontraktionskraft (F_m) des Ethrane ausgesetzten Herzmuskels stärker verringert als die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit, und zwar fällt F_m während der Ruhe-Stadiums-Kontraktion auf 43,9 % ab. Danach schließen sie, daß Ethrane hauptsächlich Veränderungen der aktuellen Zahl der krafterzeugenden kontraktilen Größen und wenig Wirkung auf die Geschwindigkeit der chemischen Reaktionen, einschließlich der der kontraktilen Proteine hat, daß Ethrane jedoch im Herzmuskel eine Änderung des

Ionenflußmechanismus (Na^+, K^+ und Ca^{++}) während des Erregungs-Kontraktionsablaufs bewirkt. Anstieg der Calcium-Ionen-Aufnahme steigert im Herzmuskel die isometrische Kraft. Es wird vermutet, daß Ethrane den Calcium-Ionen-Abtransport beschleunigt und so die Kontraktilität vermindert. Untersuchungen von BEER,D. et al., 1973, zeigen einen Abfall des Kontraktilitätsindex bei 1,0 Vol % Ethrane um circa 12 %, bei 2 Vol % Ethrane um 16 % und bei 3 Vol % Ethrane um 20 % des Ausgangswertes. Während bei 2 Vol % Ethrane dieser schon 10 Minuten nach Beendigung der Ethranezufuhr wieder erreicht wurde, dauerte dies bei 3 Vol % länger als eine Stunde.

Die Elastizität des Herzmuskels erfährt durch Ethrane keine signifikante Änderung (SHIMOSATO,S. et al., 1969 b).

h) Gesamtgefäßwiderstand

Der Gesamtströmungswiderstand vermindert sich dosisabhängig unter Ethrane-Narkose (ROUGE,J.C. et al., 1969, MARSHALL,B.E. et al., 1971, BEER,D. et al., 1973). PETER,K. et al., 1974, fanden bei Hunden eine Verringerung des Gesamtgefäßwiderstandes bei 1 Vol. Ethrane von 10 %, bei 4 Vol % von 33 %, bei 2,3 Vol % sahen LEVESQUE,P.R. et al., 1974, bei Menschen einen Abfall um 33 %. Bei den von KARLICZEK,G. et al., 1974, untersuchten Patienten mit vorgeschädigtem Myokard (Klappenfehler Schweregrad III) betrug der Abfall des Gesamtströmungswiderstands bei 1,5 Vol % Ethrane 25 %. MORR-STRATHMANN,V. et al., 1975a, sahen bei ihren Patienten über 65 Jahre einen Abfall um 37 %. Nach der Aufwachphase wird der Ausgangswert nahezu erreicht (PETER,K. et al., 1974). Der nachlassende periphere Widerstand bzw. die damit verbundene Kapazitäts-

zunahme des venösen Gefäßbettes bedingen ein deutliches Absinken des Herzminutenvolumens und der enddiastolischen Ventrikelfüllung. Durch den verminderten Venentonus wird auch der venöse Rückfluß erniedrigt. Das Schlagvolumen nimmt ebenfalls ab. BEER,D. et al., 1973, erklären dies im Sinne eines negativen Frank-Starling-Mechanismus. Mit pränarkotischer Volumengabe ist die Ethrane-induzierte Hypotension zu vermeiden (MARSHALL, B.E. et al., 1971, und J.G. ROUGE et al., 1968). Die Ethrane-bedingte Vasodilatation zeigt sich auch an der erheblichen Blutdrucksteigerung bei Gabe venöser Vasokonstriktoren (BEER,D. et al., 1973).

Abweichend von den oben zitierten Autoren sahen DOPKIN, A.B. et al., 1968, bei 0,5 - 3,0 Vol % Ethrane eine Zunahme des Totalgefäßwiderstands um 31 %, desgleichen HALDEMANN,G. et al., 1974, um 24 % bei Ethrane-Narkose allein, ohne Operation, während der Operation nahm der totale periphere Widerstand weiter zu.

i) Koronarkreislauf

PETER,K. et al., 1974, ermittelten bei Hunden, die eine etwa gleich große coronare Durchblutung wie Menschen haben, nach 5 Minuten Einwirkung von 0,5 Vol % Ethrane keine wesentlichen Veränderungen des coronaren Minutenvolumens, bei 1 Vol % Ethrane kam es zu einem Abfall um 20 %, bei 4 Vol % um 40 %. In der Aufwachphase wurde der Ausgangswert nach 0,5 Vol % Ethrane nach 10 Minuten wieder erreicht, bei 1,0 Vol % nach 10 Minuten um 10,5 % überschritten.

Der coronare Strömungswiderstand blieb bei 0,5 Vol % Ethrane unverändert, sank aber deutlich bei 1,0 Vol % um 8 % und bei 4,0 Vol % um 37 %. Der Ausgangswert wurde hierbei nach 10 Minuten erst zur Hälfte erreicht. VAN ACKERN, K. und K. PETER, 1975,erklären diesen deutlichen Abfall hauptsächlich mit einem myogenen Tonusverlust. Dieselben Autoren geben an, daß es bei zunehmender Ethrane-Konzentration zu einer Erhöhung der Sauerstoffsättigung bzw. des Sauerstoffpartialdrucks im Sinus coronarius kommt. Die arteriovenöse Sättigungsdifferenz wird damit geringer. Der Sauerstoffverbrauch erhöht sich insgesamt nicht und liegt unter dem Sauerstoffangebot. Bei Ethrane-Narkose im klinisch üblichen Dosierungsbereich schöpft das Myocard weniger Sauerstoff aus.

j) Herzkreislaufreaktion auf P_aCo_2-Veränderungen

MARSHALL,B.E. et al., 1971,untersuchte bei gleichbleibender Ethrane-Narkosetiefe und veränderten Kohlendioxydwerten die Reaktion auf das Herzkreislaufsystem.

Die Messungen ergaben bei wachen Patienten einen Herzauswurf von im Mittel 3,5 l/min/m^2, während Ethrane-Narkose und Eukapnie (P_aCo_2 39,9 mm Hg) von 3,2 l/min/m^2, während Hypocapnie (P_aCo_2 von 18,2 mm Hg) sank der Herzindex hoch significant auf 3,01 l/min/m^2, der kardiale Auswurf auf 4,70 l/min, der arterielle Blutdruck und der periphere Gesamtwiderstand stiegen an.

Bei Hyperkanie (P_aCo_2 57,6 mm Hg) stieg der Herzindex significant auf 4,97 l/min/m^2 ($p<0,01$) an, der cardiale Auswurf erhöhte sich auf 7,94 l/min, der mittlere arterielle Blutdruck stieg nur gering an, während die

peripheren Gesamtgefäßwiderstände weiter abnahmen. Beim wachen Patienten fiel der Herzauswurf sowohl bei Abfall als auch bei Anstieg des P_aCo_2, bei Hypocarbie jedoch etwas stärker. Es läßt sich schließen, daß durch die periphere Dilatation ein Abfall des Herzauswurfs und damit des arteriellen Blutdrucks hervorgerufen wird, daß die negativ inotrope Wirkung auf das Myocard aber nur gering ist (HANQUET,M., 1974).

Da der Anstieg des P_aCo_2 im Blut zu einer vermehrten intramyokardialen Katecholaminfreisetzung führt, müssen bei einem das Herz gegen Katecholamine sensibilisierenden Narkosemittel, bei gleichzeitiger Hypoventilation, gehäuft Herzrhythmusstörungen auftreten. Bei den Untersuchungen an Hunden von SCHUH,F.T., 1974 während Ethrane-Narkose und Co_2-Werten bis 90 Torr traten keine Veränderungen des normalen Sinusrhythmus auf. Erst nach Injektion von Katecholaminen kam es in der Regel zu schwersten Herzrhythmusstörungen.

k) Gewebeoxygenation

Durch die nur geringe Senkung der Herzauswurfleistung verschlechtert sich die Gewebeoxygenation durch Ethrane nicht (DOPKIN,A.B. et al., 1968). Nach BEER,D. et al., 1973, senkt Ethrane den Sauerstoffverbrauch bei einer Dosierung von 2 Vol % um etwa 54 % ($p < 0{,}001$), bei 3 Vol % um 42 % ($p < 0{,}001$) des Sollwertes, auch bei länger dauernder Narkose.

Da sich die Gesamtkörperperfusion weniger als der Gesamtsauerstoffverbrauch erniedrigt, ist der geringe Sauerstoffverbrauch nicht durch ungenügendes Sauerstoffangebot bedingt, dies zeigt sich auch im eher erhöhten mischvenösen Sauerstoff-Druck.

Nach MARSHALL,B.E. et al., 1971, kommt es bei Hypo- bis Normocapnie zu einem leichten proportionalen Abfall der prozentualen venösen Beimischung bei unverändertem Herzauswurf, gleichzeitig zur langsamen Abnahme der Sauerstoffaufnahme und der $AVDO_2$ (arteriovenösen Sauerstoff-Druckdifferenz).

Bei Normo- bis Hypercapnie zeigt sich ein mäßiger Anstieg der prozentualen venösen Beimischung, bei Abfall der $AVDO_2$, als Ergebnis des vermehrten Herzauswurfs bei konstanter Sauerstoffaufnahme.

1) Verträglichkeit mit Katecholaminen

1964 glaubten KRANTZ,J.C. et al. nach ihren Untersuchungen an Hunden, Ethrane sei mit Katecholaminen verträglich, es wurde jedoch in der Zwischenzeit festgestellt, daß dies nicht zutrifft. VIRTUE,R.W. et al., 1966, sahen bei 3 von 16 Hunden während Ethrane-Narkose unmittelbar nach Gabe von Adrenalin Kammerflimmern. Auch FABIAN,L.W., 1968, C.BOTTY et al., 1968, S.A.MC DOWELL et al., 1968, und P.H.BYLES et al., 1971b, beobachteten schwerste Herzrhythmusstörungen in Verbindung mit Katecholaminen. Bei 45 % der untersuchten Hunde kam es bei MC DOWELL, S.A. et al., 1968, nach intravenöser Adrenalingabe (0,1-0,2µg/kg) nach Kammerflimmern zu Herzstillstand. Dieses Ergebnis ließ sich nicht durch intravenöse Narkoseeinleitung oder kontrollierte Beatmung beeinflussen. Auch ansteigender Co_2 erhöhte den Prozentsatz nicht. CASTRANEDA-CASADO,J. et al., 1974, sahen bei Katzen nach Gabe von 1 µg Noradrenalin oder einem vielfachen davon eine geringere Sensibilisierung des Herzens durch Ethrane als durch Halothan.

Die Sensibilisierung des Herzens durch Ethrane bedeutet, daß während Ethrane-Narkose geringere Katecholamindosen zu Herzrhythmusstörungen führen als bei Abwesenheit von Ethrane, die positiv inotrope und chronotrope Katecholaminwirkung wird jedoch nicht verstärkt.

Nach ß-adrenerger Blockade mit Propranolol ist die Ansprechbarkeit des Myocard auf Adrenalininjektion deutlich verringert, bis 20 Minuten nach Propranolol-Injektion ließ sich bei MC DOWELL,S.A. et al., 1968, kein Kammerflimmern auslösen. Ethrane bringt demnach gegenüber Halothan im Hinblick auf die Verträglichkeit mit Katecholaminen keinen wesentlichen Vorteil.

Nach Erfahrungen am Menschen empfehlen LIPPMANN,M. und L.S.REISNER, 1974, die subcutane Gabe von Adrenalin in einer Lösung, die zur Hämostase Lidocain enthält, ausgenommen bei Patienten mit Thyreotoxikose oder präexistenten Herzerkrankungen. Dagegen sehen KONCHIGERI, H.N. et al., 1974, beim Menschen keine Beziehung zum Vorkommen ventrikulärer Arrhythmien, ob bei subcutaner Gabe von Adrenalin 1 %iges Lidocain oder normale Salzlösung beigegeben wird. ORTIZ,F.T. und P.M. DIAZ, 1975, beschreiben eine Ethrane-Narkose bei einem Patienten mit Phäochromocytom-Entfernung, die ohne Herzrhythmusstörung oder andere Zwischenfälle verlief. Von diesem einen Patienten läßt sich jedoch nicht darauf schließen, wie gut Ethrane zur Phäochromocytom-Entfernung geeignet ist.

m) Vergleich der Kreislaufbeeinflussung durch Ethrane und Halothan

Halothan blockiert die α-adrenergen Receptoren im Ganglion (PRICE,H.L. et al., 1970). Daraus ergibt sich für Halothan eine von Ethrane unterschiedliche Kreislaufbeeinflussung.

In direkter Abhängigkeit von der Halothan-Konzentration kommt es nach EGER,E.I.(II) et al., 1970,und STEVENS,W.C. und EGER,E.I.(II), 1971,zu Beginn der Anästhesie zu einem deutlichen Abfall des Herzauswurfs, des Schlagvolumens, des arteriellen Mitteldrucks, der Arbeit des linken Ventrikels, der Myokardkontraktilität und des O_2-Verbrauchs. SHIMOSATO,S. et al., 1969 b) geben für Halothan eine 4,4 mal so starke Hemmung der myocardialen Kontraktilität an wie für Ethrane, bei Narkosegasdosierung von jeweils 1 MAC. Auch TARNOW, J. et al., 1974, sahen bei Halothan eine stärkere Myocarddepression als bei Ethrane. Unverändert bleiben nach STEVENS, W.C. und E.I.EGER II, 1971,der totale periphere Widerstand und die Herzfrequenz (Konzentration jeweils 1 MAC). Wird die Narkose über mehrere Stunden fortgesetzt, so kommt es zu einer zeitbezogenen progressiven Steigerung der Myokardkontraktilität, der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens sowie der Arbeit des linken Ventrikels und des O_2-Verbrauchs (EGER,E.I.(II) et al., 1970, D.BEER et al., 1973), wobei die Ausgangswerte der wachen Patienten wieder erreicht und zum Teil sogar überschritten werden. Der mittlere Druck des rechten Vorhofs fällt ab. Der kardiale Auswurf fällt bei Halothan stärker ab als bei Ethrane und bleibt konstant bei Narkosevertiefung, bei Ethrane dagegen sinkt er gering und nimmt eher mit Narkosetiefe zu. Dies spricht für

eine geringere kardiale Depression durch Ethrane (ROUGE,J.C. et al., 1968). Die Ergebnisse von TARNOW, J. et al., 1974, dagegen zeigen bei einer Dosierung von jeweils 1 MAC einen mäßigen, aber signifikant stärkeren Abfall des Herzzeitvolumens und des Schlagvolumens für Ethrane.

Ethrane beeinflußt nach SKOVSTED,P. et al., 1969 und 1972, die Baroreceptoren-Reflexaktivität nicht, die efferente Sympathikusaktivität wird vermindert, so bleibt die Druckregulationsfähigkeit eingeschränkt erhalten; dies trifft für Halothan nicht zu, jedoch unterdrückt Halothan reflektorisch Änderungen der präganglionären sympathischen Aktivität auf den arteriellen Blutdruck. Während Halothan-Narkose ist der Blutdruck also größeren Schwankungen ausgesetzt (BEER,D. et al., 1973). Der mittlere arterielle Blutdruck liegt bei Ethrane niedriger als bei Halothan, die Werte sind aber nach ROUGE,J.C. et al., 1968, weniger alarmierend. Bei Hunden sahen TARNOW,J. et al., 1974, eine statistisch signifikante Abnahme des arteriellen Mitteldrucks von 28 % bzw. 50 % für Ethrane und 14 bzw. 34 % für Halothan bei einer Dosierung von jeweils 0,5 bzw. 1 MAC.

Der periphere Widerstand sinkt bei Ethrane stärker ab als bei Halothan (TARNOW,J. et al., 1974), bei länger dauernder Halothan-Narkose kommt es jedoch ebenfalls zu einem Abfall (EGER,E.I. (II) et al., 1970).

Im Gegensatz zu SHIMOSATO, S. et al., 1969, und D.BEER et al., 1973, die für Halothan die stärker negativ inotrope Wirkung angeben, schreiben BROWN,B.R. und J.R.CROUT, 1971, dies Ethrane zu, bei allen waren Hunde die Untersuchungsobjekte.

Auch bei veränderten P_aCo_2-Werten zeigen sich deutlich Unterschiede zwischen beiden Inhalationsanästhetika (MARSHALL,B.E. et al., 1971). So fielen bei Hypocapnie bei Halothan-Narkose das Herzauswurfvolumen und der Ventrikelfüllungsdruck bezogen auf P_aCo_2 linear ab, bei Ethrane kam es nur zu einer ganz geringen Reduktion des Herzminutenvolumen, der Ventrikelfüllungsdruck stieg minimal an. Dies wird erklärt durch die unterschiedliche pharmakologische Wirkungsweise, hauptsächlich auf das Myokard und auf die periphere Verteilung bzw. den venösen Rückfluß.

Ethrane senkt den Sauerstoffverbrauch etwa doppelt so stark wie Halothan. GÖTZ,E. und D. SCHOLZ, 1972, ermittelten, daß bei isolierten, perfundierten Rattenlebern die Atmungskette bei vergleichbarer Dosierung durch Ethrane doppelt so stark gehemmt wird wie durch Halothan.

Die Gesamtkörperperfusion erniedrigt sich beim Menschen aber nur gering. Die Sauerstoffversorgung wird demnach auch bei höherer Dosierung durch Ethrane nicht gefährdet. Bei Halothan dagegen kommt es bei höherer Dosierung zu einem negativen Verhältnis von Perfusion zu Sauerstoffverbrauch (EGER,E.I.(II) et al., 1970). Bei tiefer Narkose besteht also bei Halothan eher die Gefahr unzureichenden Sauerstoffangebots als bei Ethrane.

Die Koronardurchblutung nimmt dosisabhängig bei Ethrane und Halothan etwa gleich stark ab, TARNOW,J. et al., 1974, fanden bei jeweiliger Dosierung von 0,5 und 1,0 MAC innerhalb 45 Minuten für Ethrane einen Abfall um 21 bzw. 31 %, bei Halothan um 19 bzw. 23 %. Der koronare Gefäßwiderstand und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz blieben unter Halothan nahezu gleich, bei Ethrane fielen sie signifikant ab.

4. Atmungssystem

Ethrane reizt die Schleimhäute von Larynx, Trachea und Bronchien nicht, es kommt nicht zu Husten, Atemanhalten, Laryngo- oder Bronchospasmus (DOPKIN,A.B. et al., 1969, CRAYTHORNE,N.W.B., 1970). Ethrane hemmt die Speichel- und Bronchialsekretion und hält die Atemwege frei. Ethrane wird nur sehr langsam von den Lungenalveolen aufgenommen, dies führt zu einem schnellen Anstieg der Alveolarspannung und zu einer raschen Anästhesieeinleitung (DOPKIN,A.B. et al., 1968).

Wie alle halogenierten Inhalationsanästhetika wirkt auch Ethrane atemdepressiv, es sinkt bei Spontanatmung das Atemzugvolumen (VIRTUE,R.W. et al., 1966, DOPKIN,A.B. et al., 1968, LINDE,H.W. et al., 1970, BEER,D. et al., 1973 und ERHORN,H. et al., 1974). Über Atemfrequenz- und Atemminutenvolumenveränderungen finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben, wenn auch die Mehrzahl der Autoren gegenüber dem präoperativen Wert eine geringe Atemfrequenzsteigerung angibt (DOPKIN,A.B., 1968, LINDE,H.W. et al., 1970, ETSTEN, B.E., 1970, ERHORN,H. et al., 1974, und HENNES, H.H., 1975). Bei Kindern sahen KLOSE, R. et al., 1975 ,bei Spontanatmung während der Narkoseeinleitung einen mittleren Atemfrequenzanstieg von 30 %.

Gleichbleibende oder gering erniedrigte Atemfrequenz fanden VIRTUE,R.W. et al., 1966, DRIPPS, R.D., et al., 1968 a), HELRICH,M. und CASCORBI,H.F., 1969, sowie MARSHALL,B.E. et al., 1971. Für das Atemminutenvolumen kommt der überwiegende Teil der Autoren zu dem Ergebnis, daß es sich während Spontanatmung bei zu operativen Eingriffen geeigneter Ethrane-Dosierung signifikant verringert (VIRTUE,R.W. et al., 1966, ERHORN,H. et al., 1974 und HENNES,H.H., 1975).

Eine wesentliche Frage bei jedem Anästhetikum ist die Aufrechterhaltung der Spontanatmung bei für chirurgische Eingriffe geeigneter Narkosetiefe. Bei allen bisher gebräuchlichen Inhalationsnarkotika kommt es nach längerer Gaszufuhr zu alvealärer Hypoventilation mit Ausbildung einer respiratorischen Azidose. Dies zwingt zu assistierter oder kontrollierter Beatmung. Auch für Ethrane trifft dies zu, schon nach 30 Minuten Spontanatmung kommt es bei lungengesunden Patienten zu respiratorischer Azidose mit pH-Werten bis 7,30 (ERHORN,H. et al., 1974) und P_aCO_2-Werten von 50 - 60 mmHg (FABIAN,L.W., 1968).

Es ist keine metabolische Komponente daran beteiligt. Um normale Säure-Basen-Verhältnisse während Ethrane-Narkose aufrechtzuerhalten,ist assistierte oder kontrollierte Beatmung erforderlich (VIRTUE,R.W. et al., 1966, BOTTY,C. et al., 1968, und LINDE,H.W. et al., 1970). EGER,E.I.(II) et al., 1968 ermittelten den anästhetischen Index (A.I.) für Ethrane. Der A.I. ist der Quotient aus der alveolären Konzentration, die einen Atemstillstand bewirkt, und dem MAC-Wert. Der A.I. gibt einen Hinweis auf den Spielraum innerhalb dessen Spontanatmung aufrechterhalten werden kann. Für Ethrane ergibt sich beim Hund ein Wert von $6,3 \pm 1,3$ (SCHUH,F.T., 1974). Dieser Wert liegt höher als der für die bisher gebräuchlichen Inhalationsnarkotika, das heißt Ethrane hat eine eher günstige narkotische Breite (Halothan: $4,4 \pm 0,8$ (SCHUH,F.T., 1974). Bestätigt wird dies durch die tierexperimentellen Befunde von MC DOWELL,S.A., 1968, wobei nach Eintritt des Atemstillstands unter kontrollierter Ventilation und hohen Ethrane-Konzentrationen erst nach etwa 15 Minuten ein Herzstillstand eintrat.

Nach Beendigung der Ethrane-Narkose kommt es rasch zur Aufnahme der Spontanatmung. Eine Stunde nach Narkoseende ist die bei Spontanatmung entstandene respiratorische Azidose nicht mehr nachweisbar (DOPKIN,A.B. et al., 1968 und 1969, LEBOWITZ,M.H. et al., 1970 a) und ERHORN,H. et al., 1974).

Genaue Untersuchungen über Compliance- und Resistenzveränderungen bei Ethrane-Narkose unternahmen RÜGHEIMER, E. et al., 1974. Sie ermittelten bei kontrollierter Beatmung einen mäßigen, aber signifikanten Abfall der Compliance bei zunehmender Ethrane-Konzentration, und zwar bei einer Konzentration unter 1 Vol % um 8,3 %, bei 2 Vol % um 14 %. Dies ist nach ihrer Meinung möglicherweise durch Einwirkung von Ethrane auf den Anti-atelektase-Faktor bedingt.
Nach Absetzen des Narkotikums ging der Compliance-Abfall auf 10,1 % zurück.
Die Resistence nahm unter Ethrane gering zu, bedingt durch bronchokonstriktorische Wirkung des Agens. Die Erhöhung lag bei 1 Vol % Ethrane um 5,97 %, bei 2 Vol % um 4,84 %, nach Beendigung der Ethranezufuhr stieg die Resistence um 6,67 %. Nach GOLD,M.I. und M.HELRICH, 1965, ist unter Halothan die Compliance-Verminderung stärker ausgeprägt (zwischen 18 und 33 %), der Strömungswiderstand nimmt ab (HICKEY,R.F. et al.,1974). Bei lungengesunden Patienten ergeben sich aus diesen Ergebnissen keine Störungen, bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen ist dies aber zu bedenken (RÜGHEIMER,E. et al., 1974).

Die Sauerstoffdiffusion in der Lunge und die Bindung an das Hämoglobin wird durch Ethrane nicht nennenswert verringert (SCHUH,F.T., 1974).

Nach EGER,E.I.(II) et al., 1968,und H.W. ROUGE et al., 1968, ließe sich für Ethrane im Vergleich zu Halothan sagen, daß es bei äquinarkotischer Dosierung die Atmung stärker hemmt und die Atemfrequenz geringer erhöht. Es verringert die Compliance geringer als Halothan, die Resistence nimmt bei Halothan eher ab.

5. Muskelrelaxierung

Ethrane hat wie auch andere Ätherverbindungen eine ausgeprägte muskelrelaxierende Wirkung, sie verläuft proportional zur Konzentration, ist also bei tiefer Narkose am stärksten. Schon bei Ethrane-Konzentrationen, die noch kaum Einfluß auf die Spontanatmung oder den arteriellen Blutdruck haben, ist der Skelettmuskeltonus bereits deutlich herabgesetzt, so wird nach EGILMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972, und nach P.LAWIN und H.FOITZIK, 1972,mit 1-2 Vol % Ethrane eine für kleine chirurgische oder gynäkologische Eingriffe ausreichende Muskelerschlaffung erreicht. HENNES,H.H., 1975, berichtet, daß bei 500 Ethrane-Narkosen bei Kindern nur bei 76 Kindern eine protrahierte medikamentöse Relaxierung zur kontrollierten Beatmung erforderlich war.

Um eine zur trachealen Intubation und für abdominelle chirurgische Eingriffe notwendige Relaxierung allein mit Ethrane zu erreichen,sind jedoch alveoläre Konzentrationen von etwa 3 Vol % erforderlich (BOTTY,C. et al., 1968, A.B.DOPKIN et al., 1968, M.HELRICH und H.F.CASCORBI, 1969, H.H.LEBOWITZ et al., 1970) und eine Einatmungszeit von etwa 10 - 15 Minuten (FABIAN,L.W., 1968).

LEBOWITZ,H.H. et al., 1970 b, zeichneten beim Menschen die Muskelzuckung (Adduktion des Daumens) auf supramaximale elektrische Reizung des Nervus ulnaris auf. Bei Ethrane-Konzentrationen unter 2 Vol % und 30 minütiger Einwirkungszeit (Narkosedauer) wurde die Muskelzuckung nicht unterdrückt, die Muskelrelaxation war nicht ausreichend. Erst Konzentrationen höher als 2 Vol % bewirkten Unterdrückung der Muskelzuckung und gute Relaxation.

Die tiefe Narkose ist jedoch in den meisten Fällen mit einem starken Blutdruckabfall und neuromuskulären Nebenwirkungen verbunden (LINDE,H.W. et al., 1970), deshalb empfiehlt sich eine Kombination mit Muskelrelaxantien.

Zur Erleichterung der Intubation wird in der Regel Succinylcholin verabreicht. Seine Wirkung wird von Ethrane nicht beeinflußt (LEBOWITZ,H.H. et al., 1970 b), jedoch wird die Wirkung aller nicht depolarisierenden Curareabkömmlinge, wie d-Tubocurarin, Gallamin, Pancuronium und Diallyl-nor-toxiferin verstärkt(DOPKIN,A.B. et al., 1969, CRAYTHORNE,N.W.B., 1970, A.EGILMEZ und A.B.DOPKIN, 1972) und ist mit Neostigmin oder Pyridostigmin antagonisierbar. Die Wirkung von Ethrane selbst ist nicht mit Neostigmin oder Pyridostigmin aufzuheben. Die von Ethrane hervorgerufene Muskelrelaxantion entspricht also nicht der vom Curaretyp, sondern der der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien (LEBOWITZ,H.H. et al., 1970 b). Sie ist nicht so sehr durch einen echten Blick der neuromuskulären Übertragung und (oder) Wirkung auf den Muskel selbst als durch Unterdrückung der zentralen Reflexaktivität oder spinaler Reflexe bedingt (COHEN,P.J., 1970), LEBOWITZ,H.H. et al., 1970 b). Dem entgegen blockiert

nach WAUD,B.E. et D.R.WAUD, 1975, Ethrane in gewissem Maße die neuromuskuläre Übertragung. Danach setzen Ethrane und auch Halothan die Fähigkeit des Carbachols zur Depolarisation des Endplattengebiets herab, beide Anästhetika haben aber keine Wirkung auf die Acetylcholinreceptoren.

Ethrane wirkt somit hemmend auf die Muskelendplatten und die angrenzende Membran, dies führt zur Anhebung der Schwelle zur Erzeugung von Muskelaktionspotentialen. KENNEDY,R. und A.GALINDO, 1975, vermuten eine Wechselwirkung zwischen Jonenfluß an den cholinergen Endplatten-Rezeptoren und der angrenzenden Muskelmembran, und zwar in dem Sinne, daß Ethrane die K^+-Permeabilität ansteigen läßt.

Nach BUSHAN,B. et al., 1973, hemmen Inhalationsanästhetika allgemein sowohl die Na^+- als auch die K^+-Leitfähigkeit, jedes aber in unterschiedlichem Ausmaß.

Die muskelrelaxierenden Eigenschaften von Ethrane sind stärker ausgeprägt als die von Halothan (LINDE, H.W. et al., 1970) und die anderer Inhalationsanästhetika (LEBOWITZ,H.H. et al., 1970b)), bei beiden hat sich aber wegen der bei tiefer Narkose auftretenden Hypotonie die Kombination mit Muskelrelaxantien bewährt.

Beide Inhalationsanästhetika potenzieren die Wirkung nicht-dopolarisierender Muskelrelaxantien, die bei beiden durch Neostigmin oder Pyridostigmin mühelos aufhebbar ist. Nach FOGDALL,R.P. und R.D.MILLER, 1975, sind bei Ethrane geringere Dosen D-Tubocurarin und Pancuronium notwendig als bei Halothan, um adäquate chirurgische Muskelrelaxation bei gleicher Narkosetiefe (Äqui-MAC-Werte) zu erhalten.

6. Zentralnervensystem

a) Narkoseeinleitung

Ethrane führt wie alle Anästhetika zu einer reversiblen Dämpfung des Zentralnervensystems. Die Narkoseeinleitung erfolgt rasch, meist ohne, selten mit milder Erregung, die sich dann in kreisenden Bulbi, grösserer Atemtiefe und -frequenz äußert (DOPKIN,A.B. et al., 1969, H.W.LINDE et al., 1970, H.H.LEBOWITZ et al., 1970 a)).

BOTTY,C. et al., 1968,geben für 20 % der Patienten leichte Erregung während der Einleitung an. Bei langsam zunehmender Ethrane-Konzentration von 0,5 auf 3,5 Vol % und reiner Sauerstoffbeatmung wird Bewußtlosigkeit nach 4 - 6 Minuten erreicht (BOTTY,C. et al., 1968, H.M.HELRICH und H.F.CASCORBI, 1969, M.H.LEBOWITZ et al., 1970 a)). HENNES,H.H., 1975, sah bei 700 Kindern im Mittel nach 2 Minuten Bewußtseinsverlust mit Ausfall des Lidreflexes, der Cornealreflex blieb nach 3 Minuten aus. Der Beginn der Bewußtlosigkeit geht einher mit Pupillenverengung. Erfolgt jetzt ein Schmerzreiz, so werden die Pupillen weit bei erhaltenem Lichtreflex. Im chirurgischen Anästhesiestadium sind die Pupillen in Myosis fixiert und reagieren schwach auf Licht. Mit zunehmender Narkosetiefe nimmt die Reaktionsfähigkeit allmählich ab. Die Patienten empfinden die Einleitung als angenehm. Es kommt zu Narkosebeginn nicht zu Speichelfluß, Husten, Schlucken oder Atemanhalten, die Luftwege bleiben trocken (DOPKIN,A.B., 1968, M.HELRICH und H.F.CASCORBI, 1969). Um die Einleitungszeit zu beschleunigen und um die hohen Konzentrationen bei reiner Inhalationseinleitung zu vermeiden, die leicht zu unerwünschten Neben-

wirkungen, insbesondere für den Kreislauf führen können, verwenden die meisten Autoren zusätzlich ein kurzwirksames Barbiturat, zum Beispiel Thiopental, Pentothal, Trapanal (EGILMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972) oder das Hypnotikum und Imidazolderivat Etomidate (MORR-STRATHMANN,U. et al., 1975). Die Intubation erfolgt meist nach Diallyl-nor-toxiferin-Applikation.

b) Aufrechterhaltung der Narkose

Zur Aufrechterhaltung der Narkose sind bei einem Lachgas-Sauerstoff-Verhältnis von 2:1 oder 1:1 und assistierter oder kontrollierter Beatmung meist Konzentrationen von 1,0 - 2,0 Vol %, seltener bis 3 Vol % Ethrane erforderlich (DOPKIN,A.B. et al., 1968, H.W.LINDE et al., 1970, M.H.LEBOWITZ et al., 1970 a)). Zur zusätzlichen Muskelentspannung werden in der Regel Muskelrelaxantien vom nichtdepolariesierenden Typ ergänzt (OYAMA,T. et al., 1972 a, U.VON HAHN et al., 1974, M.HANQUET, 1974).

Es gibt Hinweise dafür, daß die analgetische Wirkung von Ethrane nicht sehr stark ausgeprägt ist (FABIAN,L.W., 1968). So kommt es auch bei tiefer Narkose bei größerem chirurgischen Reiz nach MC DOWELL,S.A. et al., 1968, zum Anstieg der Pulsrate und des Blutdrucks. Singultus während des operativen Eingriffs wird in weniger als 3 % der Fälle gesehen (DOPKIN,A.B. et al., 1968, GITSCHMANN,J. und L.GERSTENBERGER, 1974).

c) Aufwachphase

Die Aufwachphase verläuft kurz und ohne störende Excitation (BOTTY,C. et al., 1968, A.B.DOPKIN et al., 1968, H.W.LINDE et al., 1970). Der Trachealtubus wird gut bis zur Extubation toleriert, es kommt sehr selten zu tracheobronchialen Reaktionen auf den Tubus oder auf Absaugen, trotz der frühen Wiederkehr der Reflextätigkeit auf Grund des raschen Abflutens von Ethrane. Nach Narkosebeendigung zeigt sich schnell völlige Wiederherstellung der Aktivität, der Reflexe und koordinierter Bewegungen (HENNES,H.H., 1975). Die Patienten haben wenig 'Hang-over', die meisten haben keine retrograde Amnesie für die Zeit, die der Narkoseeinleitung vorausgeht, sie klagen postoperativ nicht über Kopfschmerzen (DOPKIN,A.B. et al., 1968).

Die Aufwachzeit ist abhängig von der Narkosetiefe und vor allem von der Narkosedauer. Die ersten Schmerzreize nach Unterbrechung der Ethrane-Zufuhr und Verabreichung von reinem Sauerstoff treten nach 45 - 75 Sekunden auf (HENNES,H.H., 1975). Bei Narkosedauer unter 75 Minuten wird bis zum Wiedererreichen der Orientierung von Ort, Zeit und Person sowie Gehorchen auf Befehle wie Augenöffnen und Zungezeigen eine Zeit von 5 - 10 Minuten angegeben (BOTTY,C. et al., 1968, A.B.DOPKIN et al., 1968, HELRICH,M. und H.F.CASCORBI, 1969). Bei Narkosedauer bis zu 120 Minuten wird dieses Stadium innerhalb 15 Minuten erreicht.

Ethrane hat fast keine postoperativ anhaltende analgetische Wirkung, die Mehrzahl der Patienten klagt früh über Schmerzen und verlangt schmerzstillende Medikamente(DOPKIN,A.B. et al., 1968 und 1969), bedingt durch

die rasche Elimination von Ethrane aus dem Zentralnervensystem. Bei einem Vergleich der postoperativen Schmerzlosigkeit nach Halothan-, Ethrane- und Methoxyflurannarkosen stellten RIZZI,R., 1974, keine signifikanten Unterschiede fest.

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase werden von den Autoren mit unterschiedlicher Häufigkeit angegeben, in der Mehrzahl bis 5 % (BOTTY,C. et al., 1968, L.W.FABIAN,1968). VIRTUE,R.W., 1966, EGILMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972, berichten dagegen von 20 - 30 %. Daten von FOITZIK,H., 1974, von 2000 Narkosen mit Ethrane ergeben 0,8 % Erbrechen und 0,6 % Übelkeit. Postoperatives Frösteln wird in durchschnittlich 11 % gesehen (LINDE, H.W. et al., 1970, und B.E.ETSTEN, 1970). Es kommt zu keiner signifikanten Temperaturänderung, die Ausgangstemperatur wird gewöhnlich weniger als 1 % gesenkt (DOPKIN,A.B. et al., 1969).

d) Neurophysiologische Wirkung

PINSON,K.B berichtete 1927 als erster über konvulsive Aktivität eines Inhalationsnarkotikums, des Diäthyläther. 1946 stellte ROBBINS,B.M. fest, daß fluorierte Kohlenwasserstoffe mit niederem Siedepunkt krampfartige Bewegungen auslösen. Beziehungen zwischen Narkosetiefe und Veränderungen des EEG-Musters werden erstmals 1950 von COURTIN,R.F. et al. für Diäthyläther aufgestellt. Auch KRANTZ,J.C. et al. zeigen 1963 das Vorkommen von Konvulsionen bei ihren Untersuchungen über Halogen-substituierte Äther-Moleküle. GAIN,E.A. und S.G.PALETZ, 1957, und F.A.JOAS et al., 1971, konnten für Halothan keine EEG- und neuromuskulären Abnormitäten feststellen. Seither wurden jedoch auch bei Halothan Krampfpotentiale

beobachtet, sie sind aber sehr selten und finden sich nur bei sehr hoher Dosierung, 3 - 4 Vol % beim Menschen (GIES,B. et al., 1974), bei Katzen über 6 Vol % (KAVAN,E.M. et al., 1972). Im allgemeinen sieht man im EEG während Halothan-Narkosen anfangs ß-Aktivität, die bei fortschreitender Narkosetiefe in hochgespannte α-Wellen, dann in ϑ - und δ-Wellentätigkeit übergeht (NEUNDÖRFER,B. und R.KLOSE, 1975).

DE JONG und J.E.HEAVNER, 1971, konnten an Katzen eine direkte reproduzierbare Korrelation zwischen EEG-Befunden und den einzelnen Narkosestadien aufstellen. Auch beim Menschen lassen sich bestimmte Stadien der EEG-Aktivität den einzelnen klinischen Zeichen der Narkosetiefe zuordnen, wobei nach DOENICKE,A. und J.KUGLER, 1975, jedoch zu berücksichtigen ist, daß Vorkommen, Ausprägung und Dauer der einzelnen Narkosestadien bzw. der EEG-Bilder nicht nur vom jeweiligen Narkosemittel selbst abhängig sind, sondern auch von der Geschwindigkeit der An- und Abflutung, der Metabolisierung des Narkotikums, seinen Hauptangriffspunkten im zerebrospinalen Nervensystem, dem individuellen Ausgangsverhalten, altersabhängigen metabolischen Besonderheiten (zum Beispiel Hunger-Azidose bei Kindern), dem Zustand des Vegetativums, der Kombination mit anderen Medikamenten und den bei der Anflutung wirksamen psychosensoriellen Reizen.

Im Vergleich zu Halothan zeigen sich bei Ethrane häufiger motorische Reizerscheinungen und EEG-Veränderungen. VIRTUE,R.W. et al., 1966, und C.BOTTY et al., 1968, berichten als erste von motorischen Aktivitäten, die sich von isolierten Muskelzuckungen bis zu generalisierten klonisch-tonischen Krämpfen äußern. Nur wenige Autoren machen ebensolche Beobachtungen, werden sie jedoch mitgeteilt, so werden sie mit einer Häufigkeit von 2 - 9 %,

selten mit höheren Prozentzahlen angegeben (BOTTY,C. et al., 1968, DOPKIN,A.B. et al., 1969, LINDE,H.W. et al., 1970, WOLLMANN,H. et al., 1969 a, LEBOWITZ,M.H. et al., 1970 a) und 1972, BART,A.J. et al., 1971). Auch während Tierexperimenten ließen sich Krampfaktivitäten zeigen (JOAS,T.A. et al., 1971, R.M.JULIEN und E.M.KAVAN, 1972, J.D.MICHENFELDER und R.F.CUCCHIARA, 1974). Bei den während Ethrane-Narkose von Menschen berichteten Fällen bestehen nahezu niemals anamnestisch Hinweise auf Krampfanfälle. Die beschriebenen neuromuskulären Aktivitäten beginnen meist mit Zuckungen im Gebiet des Nervus facialis, es folgen Kiefer- und Nackenbereich und gehen dann auf die oberen Extremitäten über, die Brust und den restlichen Körper. Sie können auch innerhalb dieser Reihenfolge in einem anderen Bereich beginnen oder vorzeitig enden (BOTTY,C. et al., 1968, R.D.DRIPPS, 1968, W.C.NORTH, 1969, H.W.LINDE et al., 1970). Die Art der motorischen Aktivität reicht von umschriebenen unwillkürlichen Bewegungsabläufen einzelner Muskelgruppen (paroxysmale unsystematische Klonismen) bis zu fokalen oder generalisierten Krampfanfällen (BOTTY,C. et al., 1968, STEPHEN,C.R., 1968, A.B.DOPKIN, 1969, H.W.LINDE et al., 1969).

Im Elektroencephalogramm lassen sich ebenfalls Zeichen einer Reizung des Zentralnervensystems nachweisen. Sie treten häufiger als neuromuskuläre Aktivitäten auf. Dabei zeigt sich, daß die dort sichtbaren Krampfwellenbilder dosisabhängig sind, obwohl sich beim Menschen keine genauen Beziehungen zwischen Ethrane-Blut-Konzentration und EEG-Veränderungen aufstellen lassen. Einzelne Autoren geben (auch mehrfache) Reproduzierbarkeit der Anfälle und EEG-Muster durch Ethrane-Konzentrationserhöhung und/oder Hyperventilation an (DRIPPS,R.D., 1968, LINDE,H-W. et al., 1970). Der Dosisbezug ist in-

terindividuell sehr unterschiedlich, das heißt, für den einzelnen Patienten läßt sich nicht voraussehen, welche EEG-Veränderungen mit welcher Konzentration erreicht werden (NEUNDORFER,B. und R.KLOSE, 1975).

Krampfspezifische EEG-Abläufe werden auch ohne periphere Manifestation beobachtet. Bei zunehmender Ethrane-Konzentration kommt es im EEG zu einem progressiven Anstieg der Aktivität. Die Amplitude vergrößert sich auf 50 - 100 µvolt (Niedervoltage), die Frequenz verlangsamt sich von ca. 25 - 35 Hz (ß-Wellen) auf 8 - 10 Hz. Danach steigt die Amplitude auf 150 - 200 uvolt (Hochvoltage), es kommt zur Synchronisation und Generalisation (SCHETTINI,A. und B.J.WILDER, 1974), mit Spikes von 8 - 10 Hz Frequenz. Dies betrifft simultan nahezu alle Hirnstrukturen, auch die Formatio retikularis, aber mit Vorrang des limbischen Systems (namigdalae) (KAVAN,E.M. et al., 1972).

Bei zunehmender Ethrane-Konzentration (ca. 3 - 4 Vol %) sieht man vereinzelt Steilwellen in Form von 'sharp-waves' mit langsamer Nachschwankung, bei Hochvoltage und langsamer Frequenz kommt es zu rhythmischen 'slow-waves', die sich zu unregelmäßigen und atypischen 'spike-wave'-Komplexen entwickeln (NEUNDÖRFER,B. und R.KLOSE, 1975). Wird die Narkose weiter vertieft tritt 'spike- and dome'-Aktivität (1 - 8 Hz) mit sehr hoher Amplitude auf, deren Ursprung im Hippocampus liegt und von hier aus rasch auf die anderen Strukturen übergeht (KAVAN,E.M. et al., 1972). Danach kommt es zum Bild der 'burst suppression', dem Stadium der intermittierenden Kurvenabflachung (NEUNDÖRFER,B. und R.KLOSE, 1975), einer paroxysmal auftretenden isoelektrischen Stille, die von weniger als 3 Sekunden bis mehr als 10 Sekunden dauern kann, sie dauert je länger je höher die Konzen-

tration von Ethrane ist (DE JONG,R. und J.E.HEAVNER, 1971). In diesem Stadium sieht man die ausgeprägteste Steilwellenaktivität, und zwar Wellen von bevorzugt 8 - 10 Hz und 80 - 100 µvolt und mehr, die die 'burst suppression' ein- und ausleiten, aber auch gelegentlich innerhalb der 'bursts' auftreten können (BOTTY,C. et al., 1968, NEIGH,J.L. et al., 1968, LINDE,H.W. et al., 1969, BLITT,C.D. und M.H.LEBOWITZ, 1969, BART,A.J. et al., 1971, KAVAN,E.M. et al., 1972 und NEUNDÖRFER,B. und R.KLOSE, 1975). Nach STEPHEN, C.R., 1969, und GIES,B. et al., 1974, können die spikes eine Amplitude von über 500 µvolt erreichen. Dies entspricht dem EEG-Muster eines wachen Patienten mit epileptischem Anfall (STEPHEN,C.R., 1969). BLITT,C.D. und M.H.LEBOWITZ, 1969, sahen bei oder nahe 'burst suppression' immer bilaterale symmetrische 'spike- and-dome'-Aktivität. NEUNDÖRFER,B. und R.KLOSE, 1975, beschreiben das Kurvenbild im Stadium der 'burst suppression' so, daß "alternierend mit fast isoelektrischen Kurvenabschnitten von unterschiedlicher Dauer paroxysmale Ausbrüche auftreten, die sich aus 'polyspikes' mit einer sehr trägen hochgespannten Nachschwankung zusammensetzen".

Die beschriebenen neuromuskulären Nebenwirkungen und EEG-Veränderungen während Ethrane-Narkose lassen sich beim Hund durch Hör- und Schmerzreize auslösen (EGER, E.I.(II) et al., 1968, JOAS,F.A. et al., 1971), und zwar nach JOAS,F.A. und E.I.STEVENS, 1969, bei nahezu jeder Narkosetiefe. JULIEN,R.M. und E.M.KAVAN, 1972, berichten von selektiver Übererregbarkeit, wie sie sie in EEG-Studien bei Katzen fanden, bedingt durch neuronale Reizschwellenerniedrigung (SCHETTINI,A. und B.J. WILDER, 1974). Dafür scheinen nach Experimenten an Ratten von JOBE,P.C. et al., 1973, biogene Amine verantwortlich zu sein. Wesentlich bei der Auslösung motorischer

Aktivitäten und EEG-Veränderungen ist die Konzentration von Ethrane. Oberhalb von 2,5 Vol % (NEIGH,J.L. et al., 1971) werden als entscheidende Faktoren der PCO_2 und der arterielle pH angesehen (JOAS,F.A. et al., 1971, NEIGH,J.L. et al., 1971, LEBOWITZ,M.H. et al., 1972, und MICHENFELDER,J.D. und R.F.CUCCHIARA, 1974). Bei ansteigender Konzentration und zunehmendem Atemminutenvolumen nimmt einmal die EEG-Aktivität, zum anderen die Bereitschaft zu Zuckungen der Muskulatur zu (DRIPPS,R.D., 1968a), STEPHEN,C.R., 1969, LEBOWITZ, M.H. et al., 1970 a und 1972), die Reizbarkeitsschwelle nimmt ab.

Bei Spontanatmung werden sehr selten EEG-Veränderungen oder Krämpfe gesehen. Bei respiratorischer Alkalose (pCO_2 20-24 mmHg) kommt es bei geringerer Ethrane-Konzentration als bei Eukapnie zu cerebralen Anfallsmustern (LEBOWITZ,M.H. et al., 1972), ebenfalls bei raschem Konzentrationswechsel oder nach Übergang auf kontrollierte Beatmung nach einer längeren Periode der Spontanatmung (LINDE,H.W. et al., 1970, und STEPHEN,C.R., 1968). VIRTUE,R.W. et al., 1966, sehen das Vorkommen neuromuskulärer Nebenwirkungen als Warnung für zu hohe Dosierung und/oder Hyperventilation an.

Die beschriebenen muskulären Zuckungen allein lassen sich rasch durch Gabe von Diallyl-nor-Toxiferin unterbrechen, zusammen mit den EEG-Veränderungen enden sie spontan durch Abflachen der Narkose und Reduzierung des Atemminutenvolumens oder durch Wechsel auf ein anderes Anästhetikum (VIRTUE,R.W. et al., 1966, BOTTY,C. et al., 1968, LINDE,H.W. et al., 1970). Patienten mit Ethrane-bedingten cerebralen

Funktionsstörungen unterscheiden sich während der Aufwachphase nicht von den anderen Ethrane-narkotisierten Patienten (BOTTY,C. et al., 1968, JOAS, F.A. et al., 1971). Die EEG-Muster in der unmittelbaren postoperativen Phase nach Ethrane-Narkose ähneln denen bei anderen Inhalationsanästhetika (NEIGH,J.L. et al., 1971). Bei raschem und unauffälligem Aufwachen ergibt sich postanästhetisch kein Anhalt für gestörte cerebrale Funktion bei den Patienten mit Ethrane bedingter Krampfaktivität. Auch EEG-Kontrollen wenige Tage postoperativ ergab bei diesen Patienten normale Befunde (BOTTY,C. et al., 1968, LINDE,H.W. et al., 1970, BART,A.J. et al., 1971 und M.H.LEBOWITZ et al., 1972).

Da zu Beginn der Ethrane-Narkosen-Untersuchungen meist sehr hohe Konzentrationen verwendet wurden und häufig mit Hyperventilation gearbeitet wurde, beide "Fehlerquellen" inzwischen aber weitgehend ausgeschaltet wurden, werden immer seltener cerebrale Funktionsstörungen beobachtet (0,1 % nach der Studie der zusammengefaßten Daten von 2 000 Patienten von FOITZIK,H., 1974).

Erstaunlicherweise berichten OHM,W.W. et al., 1975, von 2 Fällen von verzögert einsetzender Krampfaktivität. Bei einer Patientin traten am 4., bei einer anderen am 8. postoperativen Tag erstmals tonisch-klonische Krämpfe auf, die die Autoren auf die vorangegangene Ethrane-Narkose beziehen. Sie berichten außerdem von einer Studie über mit Ethrane anästhesierten Katzen, 5 % der Tiere zeigten abnormale EEG-Aktivität bis zu 16 Tagen nach der Anästhesie, dabei wurden EEG-Abnormitäten erstmals am 2. postanästhetischen Tag sichtbar, erreichten ihr Maximum am 4. und 5. Tag und blieben über 16 Tage erhalten. Krampfaktivität wurde nicht sichtbar.

Fluorierte Kohlenwasserstoffe und Äther besitzen sowohl krampfauslösende als auch anästhetische Eigenschaften. Außerdem zeigten CASCORBI,H.F. und C.K. LOECHER, 1967, für verschiedene Anästhetika in subanästhetischer Dosierung, daß sie die krampfauslösende Aktivität von Flurothyl, einem fluorinierten Äther, vermindern. BUZELLO,W. et al., 1975,fanden für Ethrane bei Albinomäusen eine konzentrationsabhängige Senkung der Krampfquote, die hervorgerufen war durch Elektroschock oder Pentetrazol, und zwar mit Ethrane-Konzentrationen bis 2 %. Dabei entsprach die Wirkung von 1 Vol % Ethrane in der Einatmungsluft derjenigen von Diphenylhydantoin in einer Dosierung von 50 mg/kg i.p., injiziert 15 Minuten vor Auslösung der Krämpfe, gleichzeitig wurde dabei die Krampfhäufigkeit von 100 % auf 10 % gesenkt.

Als Ursache der durch Ethrane induzierten Krampfbilder diskutieren BLITT,C.D. und M.H.LEBOWITZ, 1969, eine während Hyperventilation auftretende reflektorische cerebrale Vasokonstriktion mit vermindertem cerebralem Blutdurchfluß, die zu einer relativen Gewebshypoxie führt, ähnlich der bei Patienten mit petit-mal-Epilepsie durch Hyperventilation hervorgerufenen Krämpfe.

Dagegen zeigen WOLLMANN,H. et al., 1969, daß während und nach den durch Ethrane hervorgerufenen Krämpfen, bei Konzentrationen von 0,85 - 3,2 Vol % in der Einatmungsluft, beim Menschen keine Verminderung der Hirndurchblutung bzw. der cerebralen Sauerstoffversorgung besteht, jedoch ein verringerter cerebraler Sauerstoffverbrauch. Bei 2,0 MAC Ethrane-Konzentration betrug der Abfall des Sauerstoff-Verbrauchs 50 %. Stets bestand eine adäquate cerebrale Oxygenation bei einem den Bedarf übertreffenden totalen cerebralen Sauerstoffvor-

rat. Es ließ sich keine vermehrte Produktion cerebralen Laktats nachweisen. Der cerebrale Perfusionsdruck nahm von 86,8 torr beim wachen Patienten während Ethrane-Narkose auf 49,8 torr ab, die cerebralen Gefäße dilatierten, der cerebrale Blutdurchfluß blieb unverändert (41,0 m/100g/min beim wachen Patienten gegenüber 40,0 ml/100g/min beim Ethrane narkotisierten Patienten). MICHENFELDER,J.D. und R.F.CUCCHIARA, 1974, sahen bei Hunden ebenfalls einen significanten Abfall des mittleren cerebralen Sauerstoffverbrauchs und des cerebralen Gefäßwiderstands, der cerebrale Blutfluß nahm jedoch bei Anstieg der Ethrane-Konzentration zu, trotz Abfall des mittleren arteriellen Drucks.

JOAS,F.A. et al, 1971, erklären die durch ansteigenden pCO_2 unterdrückbare Aktivität der 'spikes' einmal mit der direkt cortikal angreifenden und dort hemmend wirkenden Eigenschaft des Kohlendioxyd, zum anderen durch die einen pCO_2-Anstieg begleitende Vasodilatation mit ansteigendem Blutdurchfluß und stehen damit im Gegensatz zu den oben genannten Ergebnissen von WOLLMANN,H. et al., 1969a und b.

e) Intrakraniellen Druck

ZATTONI,J. et al., 1974, sahen bei Patienten mit präoperativ normalem intrakraniellen Druck bei 1 - 2 Vol % Ethrane und N_2O-O_2-Beatmung keine Druckerhöhung, solange der pCO_2 normal blieb, bei Patienten mit präoperativ erhöhtem intrakraniellen Druck oder mit raumfordernden Prozessen stieg der Druck jedoch deutlich an und ließ sich durch Hyperventilation weder senken noch war ein weiterer Anstieg zu verhindern. Da die arterielle Kohlendioxydspannung bei den Untersuchungen niemals erhöhte Werte zeigte, schließen die Autoren auf eine direkte Wirkung des Ethrane auf den cerebralen Kreislauf im Sinne einer Vasodilatation.

f) Intraocularer Druck

RATHKE,N. und J.WALDMANN, 1975, sahen bei 84 % der untersuchten jugendlichen Patienten mit Ethrane-Narkose einen geringen Abfall des intraocularen Drucks, wie er auch für Halothan bekannt ist.

g) Gehirnstoffwechsel

Untersuchungen des Gehirnstoffwechsels bei Mäusen während Anästhesie mit Inhalationsnarkotika von BRUNNER, E.A. et al. zeigen, daß es während Ethrane-Narkose zu einem Anstieg der Plasma- und Gehirnglukose kommt, wobei das Verhältnis beider Werte konstant bleibt. Die Energiereserve war auf das 1,5-fache erhöht, dies wird dem Glukose- und Glykogen-Anstieg zugeschrieben. Die Zunahme des Glykogens ist jedoch bei Ethrane im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika gering. Das Verhältnis Hirn- zu Blutglukose stieg bei allen untersuchten Inhalationsanästhetika an. Dazu unternahmen die Autoren Messungen des Gehalts an energiereichem Phosphat (Adenosintriphosphat, Kupferphosphat) und kamen zu dem Ergebnis, daß Ethrane wie alle anderen untersuchten Anästhetika zu einer Verminderung des Metabolismus im Gehirn führt, so daß der Glukose-Verbrauch nachläßt, und daß sich außerdem der Glukose-Transport-Mechanismus im Gehirn während der Narkose ändert. Die Konzentration von Dopamin und Serotonin im Gehirn nahm nach 30-90 minütiger Ethrane-Narkose bei Ratten zu, die Noradrenalin-Konzentration änderte sich nicht (ROSENBERG,P.H. und E. KLINGE, 1974).

7. Vegetatives Nervensystem

Die Baroreceptoren im Carotis- und Aortenbogen, die über Medulla oblongata und Spinalmark die efferente Sympathikusaktivität beeinflussen und so das arterielle Blutdruckniveau auch gegen akute Änderungen zu erhalten suchen, werden durch Ethrane sensibilisiert, ihre Erregungsschwelle wird erniedrigt, um so stärker, je höher die Konzentration (ARNDT,J.O. et al., 1974). Auch SKOVSTED,P. und R.A. MILLAR et al., 1970,und F. L.PRICE, 1972,wiesen für Ethrane eine dosisabhängige Verminderung der efferenten Sympathikusaktivität nach, die Baroreceptoren-Reflexaktivität an sich bleibt aber bestehen und damit die Druckregulationsfähigkeit. So bleibt der einmal eingestellte arterielle Mitteldruck stabil, jedoch auf einem etwas niederen Niveau als der des Ausgangswertes (PRICE,H.L. et al., 1970).

Untersuchungen von BROWN,B.R. et al., 1972, am Meerschweinchen-Vorhof zeigen, daß auch bei einer 50 %igen Hemmung der myocardialen Kontraktionskraft durch Ethrane die intracelluläre Aufnahme in die sympathischen Nervenendigungen und der metabolische Umsatz von Tritiummarkiertem Noradrenalin unverändert erhalten bleiben und somit der wichtigste Inaktivierungsmechanismus für Noradrenalin nicht beeinflußt wird.

GÖTHERT,M., 1975 b), wies an Katzen nach, daß Ethrane die Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark herabsetzt, und zwar einmal durch zentralnervöse Hemmung des sympathoadrenalen Systems zum anderen durch direkte Wirkung auf die chromaffinen Zellen, wodurch es den sekretionssteigernden Effekt von Acetylcholin hemmt.

Ethrane hemmt damit das sympathoadrenale System, dies kann depressive Nebenwirkungen auf das Herz- und Kreislaufsystem zur Folge haben, auf der anderen Seite führt die verminderte Katecholaminkonzentration an den adrenergen Rezeptoren des Herzens zu einem geringeren Auftreten von Arrhythmien, obwohl der Herzmuskel durch Ethrane gegenüber Katecholaminen sensibilisiert wird (GÖTHERT, M., 1975 a).

OWADIA,L.O. et al., 1969, untersuchten beim Hund die genaue Wirkung von Ethrane auf die transsynaptische Übertragung im Ganglion stellatum, indem sie präganglionäre Fasern stimulierten und einmal die postganglionären Potentiale, zum anderen den Anstieg der myocardialen Kontraktionskraft registrierten. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, daß es bei Ethrane-Narkose während präganglionärer Stimulation zu einem significanten dosisbezogenen Abfall nur einer spezifischen Komponente des postganglionären Potentials des parasympathischen Systems kommt und zwar der, die zur Blockade des nicotinartigen Durchtritts der ganglionären Übertragung und zu einem entsprechenden Abfall der myocardialen Kontraktilität führt. Diese ganglienblockierende Wirkung ist ähnlich der des Hexamethoniums. Ethrane greift nicht die Komponente mit muscarinartiger Wirkung auf das postganglionären Potentials der ganglionären parasympathischen Rezeptoren an.

8. Nierenfunktion

Die Diurese wird durch Ethrane weder während noch nach der Narkose beeinflußt (DOPKIN,A.B. et al., 1968 und 1969, BOTTY,G. et al., 1968, EGILMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972, KIMURA,K. et al., 1972). Es kommt weder zu Änderungen der Osmolarität, noch verschiebt sich das Elektrolytgleichgewicht in pathologische Bereiche. Die Natrium-Reabsorption und renale Konzentrationsfähigkeit bleiben auch bei hoher Ethrane-Dosierung unbeeinflußt (GRANBERG,P.-D und Å.WAHLIN, 1973). Bei einer Zusammenfassung europäischer Daten von 2 000 Ethrane-Narkosen (FOITZIK,H., 1974) ergab sich für Kreatinin im Serum am 1. postoperativen Tag ein signifikanter Anstieg gegenüber dem präoperativen Ausgangswert (von 1,2 auf 1,34mg%), am 2. postoperativen Tag war der Wert noch gering aber nicht signifikant erhöht. PAH-, Inulin- und Kreatinin-Clearance zeigen auch nach Inhalation hoher Ethrane-Konzentrationen keine deutliche Änderung (GRANBERG,P.-D. und Å.WAHLIN, 1973, HANQUET,M., 1974, DVORACEK,B. et al., 1974). Nach VIRTUE,R.W. et al., 1966, FABIAN,L.W., 1968, DOPKIN,A.B. et al., 1968, ETSTEN,B.E., 1970, STEVENS,W.C. und E.I.EGER(II), 1970, BYLES,P.H. et al., 1971 a), LEVESQUES,P.R. et al., 1974 und W.DICK et al., 1975, bewirkt Ethrane keine Störungen der Nierenfunktion, auch mikroskopische Untersuchungen der Niere ergaben bisher keine Hinweise für eine Ethrane-bedingte Schädigung.

LOEHNING,R.W. und R.J.MAZZE, 1974, berichten von einem Patienten, der 2 Jahre nach einer Nierentransplantation eine Ethrane-Narkose erhielt und bei dem es nach der Anästhesie zu einer deutlichen Verschlechterung der renalen Funktionen mit Polyurie, starkem Harnstoff-Anstieg und geringem Abfall der Kreatinin-Clearance kam.

Innerhalb 14 Tagen erreichten diese Werte präoperative Bereiche. Bei nochmaliger Ethrane-Narkose zur Nephrektomie kam es für 2 Tage ebenfalls zur Polyurie, Harnstoff und Kreatinin-Clearance blieben unverändert. Die Autoren schließen auf eine gestörte Fluorionenausscheidung als Ursache der Verschlechterung. Obgleich es keinen Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang mit Ethrane für die Funktionsverschlechterung gibt, glauben die Autoren, daß Ethrane bei schwerster Niereninsuffizienzerkrankung kontraindiziert ist.

9. Leberfunktion

Schädigende Nebenwirkungen flüchtiger Narkosemittel für die Leber sind schon seit der Veröffentlichung von CASPAR,J., 1850, bekannt. Sie betrafen das Chloroform, das zu Leberschaden bis hin zur akuten gelben Atrophie führen kann. Zahlreiche Berichte wurden über Leberschäden nach Halothannarkosen veröffentlicht, für ihre Entstehung fand sich aber bisher keine bewiesene Erklärung. Die beschriebenen, wenn auch extrem selten vorkommenden Hepatitisfälle nach Halothannarkosen gaben Anlaß zu zahlreichen Untersuchungen im Hinblick auf Schädigungen der Leberfunktion durch Ethrane. Bisher ließ sich aber kein Nachweis für einen Zusammenhang zwischen Ethrane-Narkose und einer Leberfunktionsstörung nachweisen(HEMPEL,V., 1975).

Ethrane wird in der Leber über das NADPH- und O_2-abhängige Arzneimittel-abbauende Enzymsystem verstoffwechselt, es befindet sich in den Membranen des glatten endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle (GÖTHERT,M, 1975 a).

Vergleicht man die Befunde der einzelnen Autoren, so läßt sich sagen, daß bis zu 12 % der Patienten mit präoperativ normalen Werten direkt postoperativ eine geringe Erhöhung der SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) zeigen, sie bleibt jedoch nahezu ausnahmslos innerhalb normaler Grenzen. Am 2. postoperativen Tag sinkt die SGOT gering ab, liegt aber noch signifikant höher als präoperativ (FOITZIK,H., 1974). Spätestens bis zum 7. postoperativen Tag wird der präanästhetische Wert wieder erreicht. Bei Patienten mit bereits präoperativ erhöhtem Wert bleibt die SGOT auch nach Ethrane-Narkose erhöht, steigt aber nicht wesentlich stärker an (DOPKIN,A.B.et al., 1969, BOTTY,C. et al., 1968, LINDE,H.W. et al., 1970, CRAYTHORNE,N.W.B., 1970, LEBOWITZ,M.H. et al., 1970 a), KIMURA,K. et al., 1972, LEVESQUES,P.R. et al., 1974, HEYNER,L. et al., 1974).

Auch die SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) zeigt sich unmittelbar postoperativ leicht erhöht, jedoch seltener als die SGOT. Die Werte bleiben ebenfalls in normalen Grenzen und erreichen rasch wieder den Ausgangswert (EGER,E.I.(II), 1968, DOPKIN,A.H. et al., 1969, LINDE,H.W. et al., 1969, KIMURA,K. et al., 1972, EGIMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972, HEYNER,L. et al., 1974, FOITZIK,H., 1974).

Beim Vergleich der prä- und postoperativen Werte für LDH (Laktatdehydrogenase), alkalische Phosphatase, Bilirubin, Bromsulfthalein- und Thymoltest zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, die einen Zusammenhang zur Anästhesie mit Ethrane-Narkose ergeben (BOTTY,C. et al., 1968, EGER,E.I.(II), 1968, LEBOWITZ,M.H. et al., 1970 a), BYLES,P.H. et al., 1971 a) und L.HEYNER et al., 1974). Dagegen ermittelte FOITZIK,H., 1974, einen deutlichen postoperativen Abfall der alkalischen Phosphatase.

Makro- und mikroskopische histologische Untersuchungen der Leber ergaben in keinem der untersuchten Fälle Leberschädigungen, die auf das Anästhetikum Ethrane zurückgeführt werden konnten(FABIAN,L.W., 1966, STEVENS,W.C. und E.I.EGER(II), 1970, BYLES, P.H. et al., 1971a), GASPARETTO,A. und J.BARUSCO, 1974).

RIETBROCK,I., 1974, sah bei Untersuchungen der Rattenleber nach wiederholten Gaben von Ethrane in narkotischen und subnarkotischen Dosierungen Wirkungen auf das mikrosomale Enzymsystem im Sinne einer Enzyminduktion. Es erhöhte sich das relative Leberfeuchtgewicht um 7-14 %, es kam zu einer geringen Verkürzung der Hexobarbitalschlafzeit (- dies entspricht auch den Befunden von LINDE,H.W. und M.L.BERMAN, 1971, und BUZELLO,W. und K.JANTZEN, 1974 -), und zu einer geringen aber statistisch signifikanten Steigerung der N-Demethylierung von Aethylmorphin sowie der Aktivität der NADPH-Cytochrom-c-Reduktase. Die Ausscheidungs- und Bindungskapazität der Leber für Bromsulfthalein nahm gering zu. Im Vergleich zu entsprechenden Untersuchungen mit Halothan stellte RIETBROK,I., 1974, fest, daß Ethrane deutlich geringere Reaktionen im Enzymsystem der Rattenleber hervorruft.

Sollte sich die im Tierexperiment nachgewiesene Enzyminduktion für den Menschen bestätigen, könnte dies nach RIETBROCK,I., 1974, die Metabolisierung von oralen Antidiabetika, Antikoagulantien und Antiepileptika (Diphenylhydantoin) in der postoperativen Phase im Sinne einer veränderten Abbaugeschwindigkeit beeinflussen.

Auch HEMPEL,V. und H.REMMER H., 1975, fanden bei ihren Untersuchungen an Mikrosomen Hinweise für eine Hemmung des oxydativen Arzneimittelstoffwechsels durch Ethrane und Halothan.

GÖTZ,M. und D.SCHOLZ, 1974, zeigen an der isolierten perfundierten Rattenleber die Wirkung von Ethrane auf den Sauerstoffverbrauch. Bei stufenweiser Konzentrationserhöhung nahm der Sauerstoffverbrauch schrittweise ab, nach Absetzen von Ethrane stieg er allmählich wieder an. Bei 4 Vol % Ethrane sank der Sauerstoffverbrauch um 35 - 40 % des Basisverbrauchs, die Autoren schreiben dies einer Hemmung der mitochondrialen Atmungskette zu. Der sich daraus ergebende Anstau reduzierender Äquivalente führt zu einem Mangel an energiereichem Phosphat, dem ATP. Dies führt wieder zu einer Hemmung der Gluconeogenese (aus Alanin, Laktat und Dehydroxaceton).

10. Blutbild

Postoperative Veränderungen von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl entsprechen präoperativ bereits bestandenen Werten und den durch den chirurgischen Eingriff bedingten Blutverlusten (DOPKIN,A.B. et al., 1968, SHIMASATO,S. et al., 1969 b), LINDE,H. W. et al., 1969, LEBOWITZ,M.H. et al., 1970 a), EGLIMEZ,E. und A.B.DOPKIN, 1972).

Die Leukozytenzahl steigt postoperativ gering signifikant an, es kommt zu einer Linksverschiebung mit relativer Vermehrung der Stabkernigen und Segmentkernigen und einer relativen Verminderung der Lymphocyten (VON HAHN,U. et al., 1974). Die Werte übersteigen aber nicht die bei anderen Anästhetika beobachteten, meist hervorgerufen durch den Stress der Narkose und Operation (DOPKIN,A.B. et al., 1968, und EGILMETZ,A. und A.B. DOPKIN, 1972).

11. Blutgerinnung und Blutungsneigung

Untersuchungen des Gerinnungsstatus von VON HAHN et al., 1974, ergaben für Prothrombinzeit bzw. Thromboplastinzeit nach Quick, Thrombinzeit, Faktor II (Prothrombin) und Faktor V (Proaccelerin) eine geringe Senkung der postoperativen Werte im Vergleich zu den präoperativ ermittelten. Eine geringe Erhöhung zeigten die Partielle Thromboplastinzeit (PTT und Faktor I (Fibrinogen). Für eine ungünstige Beeinflussung der Hämostase durch Ethrane besteht kein Hinweis.

Bisher wurde auch keine vermehrte Sicker- oder verstärkte chirurgische Blutung während Ethrane-Narkose gesehen (DOPKIN,A.B. et al., 1969, EGILMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972). HUSE,K. und H.KÖHLER, 1974, sahen bei 20 neurochirurgischen Operationen mit teilweise großen und gefäßreichen Hirntumoren sogar stark reduzierten Blutverlust.

12. Serumelektrolyte

Natrium, Chlor, Kalzium, alkalische Reserve und anorganisches Phosphat im Serum bleiben während Ethrane-Narkose unverändert, zu diesen Ergebnissen kamen DOPKIN,A.B. et al., 1968 und 1969, LINDE et al., 1969, ETSTEN,B.E., 1970, EGILMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972. Außerdem sahen sie einen in der Regel gering reduzierten Kaliumspiegel, den sie einmal der Wirkung der respiratorischen Alkalose zum anderen dem verminderten Insulin-Metabolismus zuschreiben. Er findet sich aber auch bei mäßiger Hyperkapnie.

13. Blutzucker- und Insulinspiegel und freie Fettsäuren im Plasma

Während Ethrane-Narkose kommt es bei Mensch und Tier zu einem Blutzuckeranstieg, auch ohne daß Glukose infundiert wird (VIRTUE,R.W. et al., 1966, DOPKIN,A.B. et al., 1968, LINDE,H.W. et al., 1969, BYLES,P.H. et al., 1971 a), EGILMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972). Nach 5 %iger Glukoseinfusion stieg bei Untersuchungen von DOPKIN,A.B. et al., 1968, der Blutzuckerspiegel auf beinahe 500 mg/100 ml an. OYAMA,T. et al., 1972 , fanden keinen significanten Anstieg des Blutzuckerspiegels während 45 minütiger Ethrane-Narkose allein, sondern erst während der anschließenden Operation. Während Halothan-Narkose steigt nach DOPKIN,A.B. et al., 1968, der Blutzuckerspiegel nicht an.

Auch der Plasmainsulin-Spiegel erhöht sich während Ethrane-Narkose nicht (KIMURA,K. et al., 1972, und T.OYAWA, et al., 1972 .

Der Spiegel der freien Fettsäuren im Blut verringert sich significant, am stärksten in der ersten Stunde der Anästhesie, bliebt dann stabil und steigt in der Aufwachphase wieder an, wie Untersuchungen von BYLES,P.H. et al., 1971 a) und OYAMA,T. et al., 1972 ., ergaben, die Autoren erklären dies mit präoperativem Fasten und dem Stress der Narkose und Operation, aber nicht als Folge der Ethrane-Narkose.

III. GRUNDLAGEN UND METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

1. Patientengut

Seit Dezember 1971 werden in der Anästhesiologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg Narkosen mit dem Inhalationsnarkotikum Ethrane durchgeführt.

a) Anzahl der Patienten

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf 226 Patienten, die in der Zeit von Dezember 1971 bis Juni 1973 Ethrane-Narkosen und 20 Patienten, die im Jahre 1974 Halothan-Narkose erhielten. Ein Patient wurde zweimal, ein anderer dreimal mit Ethrane anästhesiert. Der Arbeit wird die Anzahl der durchgeführten Narkosen zugrunde gelegt (Abbildung 1).

Um Vergleichswerte zu Halothan-Narkosen zu erhalten, wurden bei 20 zufällig ausgewählten Patienten 1974 die gleichen Untersuchungen wie bei den hier beschriebenen Ethrane-Patienten durchgeführt, zur Narkose wurde Halothan statt Ethrane verwendet.

b) Alter und Geschlecht der Patienten

Von 229 Ethrane-Narkosen wurden 88 an weiblichen und 149 an männlichen Patienten durchgeführt. Der jüngste Patient war 2 Jahre, der älteste 77 Jahre alt, der Mittelwert beträgt 47,7 Jahre. Altersverteilung und Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten ist aus Abbildung 2 ersichtlich. Es zeigt sich ein Maximum in der Zahl der narkotisierten Patienten für beide Geschlechter zwischen 60 und 69 Jahren.

Alter und Geschlecht der Halothan-Patienten sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Der Alters-Mittelwert dieser Patienten beträgt 40,3 (18 - 66) Jahre.

c) Risikostadien

Unsere Patienten ließen sich nach der ASA-Klassifizierung allen 6 Risikogruppen zuordnen, die Mehrzahl gehörte den Gruppen I und II an (30 bzw. 59 %)(Abb. 3). 7 Patienten mit Halothannarkose gehören der ASA-Risikogruppe I, 13 Patienten der ASA-Gruppe II an.

d) Operationsarten

Von den 229 untersuchten Ethrane-Narkosen entfielen 222 auf die verschiedensten Eingriffe der allgemeinen Chirurgie, 7 auf die Urologie (Siehe Abb. 4 und Tab. 3).

Die während der 20 Halothan-Narkosen durchgeführten Operationen sind ebenfalls aus Tabelle 3 ersichtlich.

e) Narkosedauer

Als Gesamtdauer der Narkose wurde der Zeitraum vom Beginn der Barbituratinjektion bis zur Beatmung mit reinem Sauerstoff gemessen.

Sie betrug für 73 (= 32 %) der Ethrane-Narkosen bis 1 Stunde, für 82 (= 36 %) bis 2 Stunden, für 49 (= 21 %) bis 3 Stunden, für 15 (= 7 %) bis 4 Stunden, für 8 (= 3 %) bis 5 Stunden, zwei Narkosen dauerten länger als 5 Stunden, die längste 8 Stunden (Abb. 5).

Die Dauer der Halothan-Narkosen betrug für 3 Patienten bis 1 Stunde, für 10 Patienten bis 2 Stunden und für 7 Patienten bis 3 Stunden.

2. Art und Durchführung der Narkosen

a) Prämedikation

Alle Patienten wurden am Vortag der Operation besucht, mit Ausnahme von 18 Patienten, für die der Operationstermin zu dieser Zeit aus unterschiedlicher Ursache noch nicht bekannt war. Die Prämedikation richtete sich nach Alter und Allgemeinzustand der Patienten sowie nach Art und Dringlichkeit des vorgesehenen Eingriffs.

Die Mehrzahl der Patienten erhielt am Abend vor der Operation einen Tranquilizer aus der Benzodiazepinreihe, und zwar Diazepam (Valium^{R}) 10 mg (selten 5 oder 20 mg), in Verbindung mit einem Hypnotikum, einem Barbitursäurederivat, in der Regel Pentobarbital-Natrium (Nembutal^{R}) 50 - 100 mg oder Cyclobarbital-Calcium (Phanodorm^{R}) 0,2 g.

18 Patienten erhielten am Abend vor der Operation keine Prämedikation.

Eine Stunde vor Narkosebeginn gaben wir intramuskulär stets ein Belladonnaalkaloid, Atropin sulfuricum, 0,01 mg/kg Kg, meist kombiniert mit einem Analgetikum, Pethidin (Dolantin^{R}), 50 - 100 mg oder mit einem Neuroleptikum, Thalamonal^{R}, 1 - 2 ml.

Die Prämedikation der Patienten mit Halothan-Narkose entsprach der bei Ethrane-Narkose.

b) Narkoseeinleitung

Zur Narkoseeinleitung wurde allen Patienten Thiopental (Trapanal^{R}) in dem Allgemeinzustand der Patienten und in der Wirkung entsprechender Dosierung, in der Regel 3 - 5 mg/kgKg, durchschnittlich 4,6 mg/kgKg, intravenös in-

jiziert. Die Patienten erhielten über eine Gesichtsmaske bis wenige Atemzüge nach der Intubation reinen Sauerstoff, bis zum Wirkungseintritt des Muskelrelaxans während Spontanatmung, dann durch manuelle Beatmung. Die Intubation erfolgte unter Succinylcholin (Lystenon^{R})-Relaxation, 1,0 mg/kg Kg, bei 5 Patienten wurde Maskennarkose beibehalten, ein Patient erhielt bei Masennarkose kein Muskelrelaxans, ein anderer Diallyl-Nor-Toxiferin (Alloferin^{R}) zur Intubation.

Nach der Intubation wurden die Patienten assistiert bzw. kontrolliert beatmet. Bei einem Frischgas-Flow von 10 bzw. 6 Litern/min. wurde in einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 3 : 7 im halboffenen und 2 : 4 im halbgeschlossenen System Ethrane in nach je einigen Atemzügen um 0,5 Vol % steigenden Dosen bis maximal 4 Vol % beigegeben.

Alle Patienten mit Halothan-Narkose erhielten zur Narkoseeinleitung Thiopental (Trapanal^{R}) und zur Intubation Succinylcholin (Lystenon^{R}) entsprechend der bei Ethrane angegebenen Dosierungen. 9 Patienten erhielten eine Einzeldosis Succinylcholin zu Intubation, 11 Patienten Wiederholungsdosen, kein Patient erhielt Diallyl-Nor-Toxiferin zur Dauerregelaxation.

Die Beatmung der Patienten mit Halothan-Narkose erfolgte wie bei Ethrane-Narkosen. Nach der Intubation wurde Halothan in einer Dosierung von 0,8 - 1,5 Vol % zugeführt, zur Aufrechterhaltung der Narkose waren Dosierungen von 0,5 - 1,0 Vol % notwendig.

c) Aufrechterhaltung der Narkose

Nach Erreichen einer genügenden Narkosetiefe ergab sich als Erhaltungsdosis für Ethrane bei nahezu allen Patienten 1,0 Vol % (0,8 - 1,5 Vol %). Bei 20 % der Patienten mußte beim Versuch, weniger als 1,0 Vol % Ethrane zuzuleiten, die Dosis wegen zu flacher Narkose wieder erhöht werden.

Die Relaxierung erfolgte einmal mit Succinylcholin, entweder als Einzeldosis nur zur Intubation (n = 27 oder 12 %) oder durch Nachinjektion (n = 39 oder 17 %) oder mit Diallyl-Nor-Toxiferin in einer Dosierung von 0,11 mg/kg Kg intravenös, entweder als Einzeldosis (n = 71 oder 31 %) oder wie bei der Mehrzahl der Patienten als Mehrfachinjektion (n = 91 oder 41 %). Die durchschnittliche Gesamtdosis für Diallyl-Nor-Toxiferin betrug 0,07 mg/kg/Std, die Einzeldosis schwankte jedoch stark je nach Alter und Allgemeinzustand der Patienten (siehe Abb. 6).

Während und vor dem operativen Eingriff wurde 20 Patienten ausschließlich 5 %ige Glukose-, 5 %ige Laevulose- und/oder Elektrolytlösung infundiert, 207 Patienten erhielten außerdem, meist präoperativ, Plasmaexpander auf Dextran-, 7 Patienten auf Gelatine-Basis. Dazu wurde bei Bedarf Plasmaproteinlösung oder/und Blut transfundiert.

Die Atemfrequenz betrug im Durchschnitt 15 Atemzüge/Min., das Atemminutenvolumen lag zwischen 10 und 11 l/min.

d) Ausleitung der Narkose

Die Wirkung von Diallyl-Nor-Toxiferin wurde bei allen entsprechenden 162 Patienten am Ende der Narkose durch Pyridostigmin (Mestinon^{R}) antagonisiert. Die Zufuhr von

Ethrane wurde je nach Dauer der Narkose und dem Allgemeinzustand der Patienten 3-20 Minuten vor Operationsende vermindert oder/und ganz unterbrochen. Vom Operationsende bis zum Beginn der Spontanatmung wurden die Patienten mit reinem Sauerstoff beatmet.

Als Aufwachzeit wurde die Zeit gemessen von der Beendigung des Eingriffs bis zur ausreichenden Spontanatmung und bis zur Reaktion des Patienten auf die Aufforderung, die Augen zu öffnen und die Zunge herauszustrecken.

3. Apparatur und Methodik

Die Narkose-Einleitung erfolgte in der Regel mit einem Tiberius (Drägerwerk AG,Lübeck), weitergeführt wurden 6 der Ethrane-Narkosen ebenfalls mit einem Tiberius, 61 Narkosen mit einem Engström-Respirator (LKB medical AB, Schweden) und 162 Narkosen mit einem Spiromat 650 (Drägerwerk AG,Lübeck).

Ethrane wurde über einen kalibrierten Vapor-Verdampfer oder mit dem Fluotec zugeführt.

Für jeden Patienten wurde ein ausführliches Protokoll geführt mit Aufzeichnung der zur Überwachung der vitalen Zeichen üblicherweise registrierten Werte, das sind Herzfrequenz (bei 141 Patienten elektrocardioskopische Registrierung, bei den übrigen mittels präcardialem Stethoskop), diastolischer und systolischer Blutdruck (unblutig mit der Riva-Rocci-Blutdruckmessung), Atemfrequenz und Atemminutenvolumen, dazu Art der Einleitung, Narkoseverlauf und Aufwachphase.

Bei 91 der 226 Patienten erfolgten unmittelbar präoperativ sowie am Morgen des 1. und des 2. postoperativen Tages Blutentnahmen zur Bestimmung folgender Parameter.

1. Blutwerte:

	Normalwerte
Hämoglobin	♂ 14 - 18 g %, ♀ 12 - 16 g %
Hämatokrit	♂ 40 - 48 %, ♀ 36 - 42 %
Blutbild: Erythrozyten	♂ 4,6 - 6,2 Mill./mm^3, ♀ 4,2 - 5,4 Mill./mm^3
Leucozyten	4 000 - 10 000
Differential-Blutbild:	
Stabkernige	3 - 5 %
Segmentkernige	50 - 70 %
Eosinophile	2 - 4 %
Basophile	0 - 1 %
Lymphozyten	25 - 40 %
Monozyten	2 - 6 %

2. Blutchemische Werte:

Alkalische Phosphatase	Erwachsene	12 - 30 mU/ml
	Kinder	24 - 86 mU/ml
Glucose (Hexokinase-Methode, Fruktose nicht mitbestimmt)		50 - 95 mg/100 ml Blut
Harnstoff-N		4,7 - 23 mg/100 ml S.
Kreatinin		♂ 0,6 - 1,1mg/100 ml S. ♀ 0,5 - 0,9mg/100 ml S.
SGOT		bis 12 mU/ml
SGPT		bis 12 mU/ml

Bei allen Proben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Analysen wurden mit einem Combianalyzer der Firma Eschweiler durchgeführt.

Statistische Auswertung

Für alle Versuchsreihen wurden Mittelwert ($\bar{X}$) und Streuung (S) ermittelt. Signifikanzberechnungen wurden mit Hilfe des t-Tests durchgeführt.

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Durchführung so vieler Tests am gleichen Datenmaterial mit maximal 249 Fällen statistisch problematisch ist. Da in diesem Fall keine exakte Aussage über die Irrtumswahrscheinlichkeiten mehr möglich ist, müssen die angegebenen Signifikanznieaus als Trendaussage, die Ergebnisse in diesem Sinne als Pilot-Studie angesehen werden.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Aufwachzeit

Die Aufwachzeit wurde bei insgesamt 165 Patienten registriert, der Mittelwert betrug 12,9 ($\pm$ 7,6) Minuten. Die Aufwachzeit zeigt eine erhebliche Streuung. Tabellen 4,5 und 6 zeigen die jeweiligen Mittelwerte der Aufwachzeiten unterteilt in Risikogruppen nach ASA und der Narkosedauer.

Die durchschnittliche Aufwachzeit der 20 Patienten mit Halothan-Narkose betrug 18,8 (10-27) Minuten. Die Mittelwerte der Aufwachzeiten nach Risikostadium und Narkosedauer siehe Tabelle 7 und 8.

Mit Hilfe eines einfachen Vorzeichentests (PFLANZAGL, 1968) wurde die Hypothese, daß Ethrane- und Halothan-Patienten im Mittel die gleichen Aufwachzeiten besitzen, geprüft. Zu jedem der 20 Patienten mit Halothannarkose wurde nach einer Zufallsprozedur ein 'Partner' gesucht, der in folgenden drei Parametern: Risikostadium, Narkosedauer und Relaxationsart mit ihm übereinstimmt. 17 Paare ließen sich vergleichen. Bei 2 Patienten trat die gleiche Aufwachzeit auf, bei 13 Patienten war die Aufwachzeit des Halothanpatienten länger (Tab. 9).

Es zeigt sich, daß die Aufwachzeit der Patienten mit Halothan-Narkose signifikant länger ist als die der Patienten mit Ethrane-Narkose (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha < 1$ %).

2. Wirkung auf das kardio-vaskuläre System

Auch bei unseren Patienten zeigte sich während Ethrane-Narkose eine gute Stabilität des Herzrhythmus. Wir sahen keinerlei Komplikationen des kardio-vaskulären Systems.

a) Herzfrequenz

Vergleicht man die Pulsfrequenz unmittelbar nach Narkose-Einleitung mit dem präoperativen Ausgangswert, so zeigt sich keine signifikante Änderung. Bei Operationsbeginn kam es im Vergleich zum Ausgangswert zu einer geringen signifikanten Steigerung von 3 Schlägen/Minute (= 3,6 %), $p<0,01$. Im weiteren Verlauf der Ethrane-Narkose wurde der Ausgangswert wieder erreicht, danach traten keine weiteren signifikanten Änderungen der Mittelwerte der Pulsfrequenz auf (siehe Tab. 10 und Abb. 8).

Während Halothan-Narkose kam es nach Einleitung zu einer signifikanten Steigerung der Pulsfrequenz um 11 Schläge/Minute (= 14 %) $p < 0,01$, nach Operationsbeginn betrug die signifikante Steigerung im Vergleich zum Ausgangswert 17,9 (= 22,5 %) Schläge/Minute ($p<0,01$) und ging nur langsam zurück (siehe Tabelle 11 und Abb. 8). Auch während der Aufwachzeit wurde der Ausgangswert noch nicht erreicht.

b) Blutdruck

Der mittlere systolische Ausgangsblutdruckwert der Ethrane-Patienten betrug 136 ($\pm$ 23,8) mmHg, während der Narkose-Einleitung kam es zu einem signifikanten Abfall von 14,4 (= 10,6 %) mmHg ($p<0,01$). Bei Operationsbeginn wurde der Ausgangswert fast wieder erreicht, danach blieben die Werte nahezu konstant (Siehe Tab. 12 und Abb. 9).

Während Halothan-Narkose zeigten sich keine signifikanten Änderungen des Blutdrucks (siehe Tab. 13 und Abb. 9).

Der mittlere diastolische Blutdruck vor Beginn der Ethrane-Narkose betrug 83 mmHg($\pm$ 11,6), er sank während der Narkose-Einleitung gering, aber signifikant um 4,2 mmHg (= 4,9 %), $p<0,01$, und übertraf den Ausgangswert direkt

nach Operations-Beginn um 4,0 (= 4,8 %) mmHg ($p<0,01$). Beim Aufwachen war der diastolische Blutdruck im Vergleich zum Ausgangswert noch immer gering, aber signifikant um 3,4 (= 4,1 %) mmHg ($p<0,01$) erhöht (siehe Tab. 14 und Abb. 10).

Bei den Patienten mit Halothan-Narkose sahen wir im Mittel keine signifikante Änderung des diastolischen Blutdrucks (siehe Tab. 15).

Beim Vergleich der Mittelwerte der Blutdruckamplituden während Ethrane-Narkose zeigte sich bei der Einleitung ein signifikanter Abfall um 10,1 (= 19,2 %) mmHg ($p<0,01$) im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert, nach Operationsbeginn verringerte sich dieser Wert auf 6,7 (= 12,7 %) mmHg ($p<0,01$) und erreichte auch unmittelbar nach dem Aufwachen noch nicht die Ausgangsgröße. Es bestand noch immer ein geringer, aber signifikanter Abfall von 3,9 (= 7,5 %) mmHg ($p<0,01$) (Abb. 11 und Tab. 16).

Entsprechend dem systolischen und diastolischen Blutdruck ergab auch die Blutdruckamplitude während Halothan-Narkose keine signifikanten Veränderungen (Tab. 17 und Abb.12).

3. Blutbild

a) Rotes Blutbild

Der Mittelwert des Hämoglobins betrug bei den Patienten mit Ethrane-Narkose präoperativ 15,0 ($\pm$ 1,9) g%, es kam am 1. postoperativen Tag zu einem geringen signifikanten Abfall dieses Wertes um 0,5 (= 3,3 %) ($p<0,05$) und am 2. postoperativen Tag um 0,9 (= 6 %) g% ($p<0,01$) im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Auch die Erythrozyten und der Hämatokrit zeigten leichte signifikante Abfälle, am 1. postoperativen Tag geringer als am 2. postoperativen Tag (Tab. 18 a,b,c).

Bei den mit Halothan narkotisierten Patienten zeigten sich bis zum 2. postoperativen Tag keine signifikanten Veränderungen des roten Blutbildes (Tab. 19 a,b,c).

b) Weißes Blutbild

Die Leukozytenzahl nahm im Mittel von durchschnittlich 7320 auf 10 890 am 1. postoperativen Tag zu, am 2. postoperativen Tag betrug der Mittelwert 9 670, das heißt, die signifikante Zunahme betrug am 1. postoperativen Tag 3470, am 2. postoperativen Tag noch 2340. Es kam zu einer deutlichen Linksverschiebung, der Anteil der Stabkernigen stieg von 2,2 % auf 5,5 % am 1. und 4,8 % am 2. postoperativen Tag, der Anteil der Segmentkernigen stieg von 58,8 % auf 73,5 % am 1. und 69,2 % am 2. postoperativen Tag. Zu einer deutlichen relativen Verminderung kam es bei den Lymphozyten, der präoperative Mittelwert von 28,5 % fiel auf 13,5 % am 1. postoperativen Tag und stieg am 2. postoperativen Tag auf 16,9 % an. Die Monozyten zeigten keine signifikante Veränderung (Tab. 20 a,b,c,d,e,f,g).

Veränderungen im weißen Blutbild nach Halothan-Narkose sind aus den Tabellen 21 a - g ersichtlich.

4. Blutchemische Werte

a) Glukose im Serum

Die Blutzuckerwerte der Patienten mit Ethrane-Narkose waren am 1. und 2. postoperativen Tag hochsignifikant erhöht, der Anstieg betrug 25 bzw. 25,5 % (Tab. 22). Nach Halothan-Narkose stieg der Blutzuckerwert um 32 bzw. 24,5 % (Tab. 23).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied darin, ob einem Patient bei nicht diabetischer Stoffwechsellage während der Narkose 5 %ige Glukose infundiert wurde oder nicht.

b) SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase

Für die SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) zeigte sich nach Ethrane-, nicht jedoch nach Halothan-Narkose bei unseren Patienten eine geringe signifikante Erhöhung, am 1. stärker als am 2. postoperativen Tag (Tab. 24 a und b).

Keine signifikante Steigerung ließ sich für SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase), alkalische Phosphatase, Harnstoff und Kreatinin ermitteln, weder nach Ethrane- noch nach Halothan-Narkose (Tab. 25a und b, 26 a und b, 27 a und b, 27 a und b, 28 a und b).

Betrachtet man die Werte für Glukose, alkalische Phosphatase, SGOT und SGPT gesondert bei den Patienten, die Operationen an Leber, Galle und Pankreas unterzogen wurden, so lassen sich nach Ethrane-Narkose keine signifikanten Veränderungen bis zum 2. postoperativen Tag feststellen. Alle Werte lagen bereits präoperativ deutlich über der Norm, Glukose und SGOT zeigten bis zum 2. postoperativen Tag einen Anstieg, alkalische Phosphatase und SGPT einen Abfall. Sämtliche Werte zeigten jedoch eine erhebliche Streuung (Tab. 29a,b,c,d).

c) Harnstoff und Kreatinin

Nach Ethrane-Narkose blieben die Werte für Harnstoff nahezu unverändert, nach Halothan-Narkose fielen sie gering und nicht signifikant innerhalb des Normbereichs ab.
Die Werte für Kreatinin lagen sowohl bei den Patienten mit Ethrane-Narkose als auch bei denen mit Halothan-Narkose im Mittel bereits praeoperativ gering oberhalb der Norm, am 1. postoperativen Tag stiegen die Werte gering aber nicht signifikant an und erreichten am 2. postoperativen Tag wieder nahezu den Ausgangswert.

V. DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE IM ZUSAMMENHANG MIT DER LITERATUR

1. Aufwachzeit

Die Aufwachphase unserer Patienten verlief störungsfrei. Bei unseren Patienten lag die Dosierung sowohl bei Ethrane- als auch bei Halothan-Narkose in einem relativ engen Bereich. Die Mehrzahl der Patienten benötigte eine Ethrane-Dosierung von 1,0 (0,8 - 1,5) Vol % und eine Halothan-Dosierung von 0,5 - 1,0 Vol % im Einatmungsgasgemisch. Ein Vergleich der Aufwachzeiten entsprechend der Narkosedauer scheint uns daher möglich. Wir kommen dabei zu dem Ergebnis, daß bei einer Narkosedauer bis zu 2 Stunden 10,4 - 13,8 Minuten und bis zu 3 Stunden 17,9 - 18,2 Minuten beträgt (Tab. 4 - 6). Für eine Beurteilung der Aufwachzeit bei länger dauernder Narkose war die Patientenzahl, für die wir die Aufwachzeit registrierten, zu gering.

Faßt man Patienten mit gleicher Narkosedauer und gleichem Risikostadium zusammen und berücksichtigt dabei nur Gruppen von mindestens 9 Patienten, so läßt sich eine Abhängigkeit der Aufwachzeit sowohl von der Narkosedauer als auch vom Risikostadium feststellen (Abb.7), und zwar dauert die Aufwachzeit um so länger je länger die Narkosedauer und je höher das Risikostadium ist. Im Hinblick auf die Narkosedauer stimmen unsere Ergebnisse unter anderen mit denen von DOPKIN,A.B. et al., 1968 und BOTTY,C. et al., 1968, überein.

Ein Vergleich der Aufwachzeit von Patienten mit Ethrane- und Halothan-Narkose, die in Risikostadium, Narkosedauer und zusätzlicher Relaxation übereinstimmen, zeigt eine

signifikant längere Aufwachzeit nach Halothan-Narkose (Tab. 9). Dies entspricht den Ergebnissen von SCHUH, F.T., 1974, der einen Abfall der alveolären Konzentration auf etwa 28 % bei Ethrane 5 Minuten, bei Halothan erst nach 30 Minuten nach Unterbrechung der Narkosegaszufuhr, sah.

Als Ursache sehen TORRI,G. et al., 1972, bei ähnlichem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten für Ethrane (1,91) und Halothan (2,36) die um 25 - 35 % geringere Löslichkeit in Fettgewebe für Ethrane an.

2a) Herzfrequenz

Narkose-Einleitung führte im Mittel bei unseren Patienten zu keiner signifikanten Änderung der Pulsfrequenz, erst bei Operationsbeginn kam es zu einem signifikanten Anstieg von 3,6 %. Während der Narkose ging dieser Anstieg wieder langsam zurück, es trat im Mittel keine weitere signifikante Änderung auf. In der Literatur werden Pulsfrequenzänderungen in sehr unterschiedlichem Maß angegeben, man findet mittlere Zunahmen bis 19 % (KOTTMANN,B., 1975), auf der anderen Seite Abfälle bis 10 % (BEER,D. et al., 1973). Dies läßt sich am ehesten erklären durch unterschiedliche Art und Dosierung der Prämedikation sowie der Narkose-Einleitung selbst, ebenso der Menge des vor und bei Narkosebeginn infundierten Volumens. Ebenso muß die Ausgangsfrequenz beachtet werden, dies wird deutlich bei HENNES,H.H., 1975, der bei 500 Kindernarkosen einen mittleren Frequenzabfall von 13,5 % sah.

Im ganzen läßt sich aber sagen, daß es während Ethrane-Narkose nur zu sehr geringen Herzfrequenzänderungen kommt (Tab. 10 und Abb. 8). Während Halothan-Narkose kam es bei unseren Patienten zu einem deutlichen Frequenz-

anstieg, um 14 % bei Narkose-Einleitung und um 22,5 % bei Operationsbeginn, am Ende der Narkose war die Pulsrate noch um 14 %, beim Aufwachen um 8 % erhöht (Tabelle 11).

Da die Patienten-Zahlen von Ethrane- und Halothan-Narkosen einen großen Unterschied aufweisen (229:20 bzw. 91:20) ist ein echter Vergleich der jeweiligen Ergebnisse nur mit Vorbehalt möglich. Dies trifft für alle Untersuchungsergebnisse zu.

2b) Blutdruck

Während der Narkose-Einleitung mit Ethrane fiel der mittlere systolische Blutdruck bei unseren Patienten um 10,6 % oder 14,4 mmHg, der diastolische um 4,9 % oder 4,2 mmHg. Diese Werte entsprechen den in der Literatur am häufigsten genannten. Bei Operationsbeginn erreichten unsere Patienten systolisch fast den Ausgangswert (- 2 %), diastolisch wurde er um 4,8 % überschritten (Tab. 12 u. 14, Abb. 9 u. 10). Auch wir führen dies auf den durch die chirurgische Stimulation bedingten Schmerzreiz zurück. Während der Narkose zeigten sich nur geringe Schwankungen des Blutdrucks, beim Aufwachen entsprach der systolische Blutdruck dem Ausgangswert, der diastolische lag wenig höher. Der Abfall der Blutdruckamplitude nach Narkose-Einleitung von 19,2 % betrug beim Aufwachen noch 7,4 % und war damit noch immer signifikant verringert (Tab. 16 und Abb. 11).

Bei 214 unserer 229 Patienten mit Ethrane-Narkose wurde bereits präoperativ mit der Infusion von Plasmaexpandern begonnen, um eine stärkere Hypotension als Folge der Ethrane-bedingten Vasodilatation zu vermeiden.

Während Halothan-Narkose beobachteten wir bei unseren Patienten im Mittel keine signifikanten Veränderungen der Blutdruckwerte. Der systolische Blutdruck fiel bei der Einleitung um 7,3 % und blieb auch bei Operationsbeginn bei diesem Wert. Beim Aufwachen wurde der Ausgangswert fast erreicht (Tab. 13 u. 15). Größere Blutdruckschwankungen sahen wir auch während Halothan-Narkose nicht. Der diastolische Wert blieb nahezu unverändert (Tab. 17 u. Abb. 12).

3. Blutbild

a) Rotes Blutbild

Sowohl die Werte für Hämoglobin und Hämatokrit als auch die Zahl der Erythrozyten sanken bis zum 2. postoperativen Tag signifikant ab. Die Abfälle waren jedoch gering, alle blieben im Bereich der Norm (Tab. 18 a - c, und Abb. 13). Sie sind durch den chirurgischen Eingriff erklärbar und nicht der Narkose mit Ethrane zuzuschreiben. Sie entsprechen nahezu den Werten, die nach Halothannarkose auftraten (Tab. 19 a - c).

b) Weißes Blutbild

Sowohl nach Ethrane- als auch nach Halothan-Narkose kam es zu einem operations-bedingten signifikanten Anstieg der Leukozytenzahl. Alle Werte blieben im Bereich der Norm (Tab. 20 a und 21 a und Abb. 14). Im Differentialblutbild zeigte sich bei beiden Narkotika ein signifikanter Anstieg des Anteils sowohl der Stabkernigen als auch, in noch stärkerem Maße, der Segmentkernigen (Tab. 20 b,c und 21 b,c). Der Prozentsatz der Eosinophilen, Basophilen und Lymphozyten verringerte sich nach Ethrane-Narkose signifikant, nach Halothan-Narkose wurde ebenfalls eine Verminderung sichtbar, jedoch deutlich geringer (Tab. 20 d - f, 21 d - f).

Ganz geringe Abweichungen von den Normalwerten beobachteten wir allein bei den Segmentkernigen nach Ethrane- und Halothan-Narkose, bei den Stabkernigen bei Ethrane-Narkose allein, die übrigen Werte blieben postoperativ in normalen Grenzen. Die Monozyten bleiben bei beiden Narkotika nahezu unverändert (Tab. 20 g und 21 g). Auch HAHN,U., von et al., 1974, sahen eine Linksverschiebung mit relativer Vermehrung der Stabkernigen und Segmentkernigen und einer relativen Verminderung der Lymphozyten. DOPKIN,A.B., et al., 1968, und EGILMEZ,A. und A.B.DOPKIN, 1972, sehen als Ursache den Stress der Narkose und Operation an und sehen hierbei keinen Unterschied zwischen Ethrane und anderen Anästhetika.

4. Blutchemische Werte

a) Glukose

Sowohl bei Ethrane als auch bei Halothan-Narkose stiegen die Blutzuckerwerte postoperativ signifikant und über den Normalwert an, am 1. stärker als am 2. postoperativen Tag (Tabellen 22 und 23,Abb. 15). Dies stimmt unter anderen überein mit den Befunden von VIRTUE,R.W. et al., 1966, LINDE,H.W. et al., 1969, und EGILMEZ,A. und DOPKIN,A.B., 1972. Im Gegensatz zu DOPKIN,A.B. et al., 1968, stieg bei unseren Patienten der Blutzuckerwert auch bei Halothan-Patienten signifikant an, außerdem zeigte sich bei unseren Untersuchungen kein signifikanter Unterschied der postoperativen Blutzuckerspiegel bei Patienten denen während der Narkose 5 %ige Glukose-Lösung infundiert wurde und denen, die Glukosefreie Infusionen erhielten.

b) SGOT

Die Mittelwerte der SGOT lag bei unseren Patienten mit Ethrane-Narkose bereits präoperativ mit 17,0 mU/ml über dem Normalwert. Sie stiegen am 1. postoperativen Tag signifikant auf 23,2 mU/ml und betrugen am 2. postoperativen Tag noch 21,7 mU/ml (Tab. 24a und Abb. 16). Damit können wir die Ergebnisse von FOITZIK,H., 1974, bestätigen, der bei einer Zusammenstellung von 2 000 Narkosen einen signifikanten Anstieg der SGOT sah, ebenfalls am 1. postoperativen Tag stärker als am 2. postoperativen Tag.

Nach Halothan-Narkose kam es gleichfalls zu einer Erhöhung der SGOT, die Werte lagen aber niedriger als bei Ethrane-Narkose und stiegen nicht signifikant (Tab.24b).

SGPT

Auch die Mittelwerte der SGPT lagen mit Ethrane-Narkose präoperativ über dem Normalwert, postoperativ kam es zu einer geringen, nicht signifikanten Erhöhung, am 1. Tag nach der Narkose stärker als am 2. Tag (Tab. 25 a). Der geringe postoperative Anstieg der SGPT entspricht den Befunden von unter anderen KIMURA,K. et al., 1972, HEYNER,L. et al., 1974, und FOITZIK,H., 1974.

Nach Halothan-Narkose blieben die Werte innerhalb des Normalwertes, der Anstieg war minimal und nicht signifikant (Tab. 25 b).

Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase fiel mit Ethrane-Narkose postoperativ ab, jedoch nicht signifikant (Tab. 26 a). Dies stimmt überein mit den Ergebnissen von BYLES,P.H. et al.,

1971 a, HEYNER,L. et al., 1974, und FOITZIK,H., 1974. Bei Halothan-Narkose blieb die alkalische Phosphatase nahezu unverändert(Tab. 26 a).

Bei der Beurteilung der Veränderungen der Werte für Blutglukose, alkalische Phosphatase, SGOT und SGPT allein von Patienten mit Leber-Galle- und Pankreaseingriffen kamen wir zu dem Ergebnis, daß der präoperativ bereits erhöhte Mittelwert für Glukose (125 mg/100 ml) am 1. postoperativen Tag um 36,5 % auf 171,3 mg/100 ml stieg und am 2. postoperativen Tag noch 170,3 mg/100 ml betrug, die Steigerung jedoch nicht signifikant ist (Tab. 29 a). Die SGOT-Werte lagen präoperativ im Mittel deutlich über der Norm, der Anstieg postoperativ war sehr gering und nicht signifikant (Tab. 29 b). Auch die SGPT war im Mittel bereits präoperativ erhöht. Postoperativ kam es zu einem ganz geringen, nicht signifikanten Abfall (Tab. 29 c). Bei der präoperativ im Mittel ebenfalls wesentlich erhöhten alkalischen Phosphatase (179,0 mU/ml) ging am 1. Tag nach der Narkose auf 115/mU/ml und am 2. Tag auf 78,7 mU/ml zurück, beide Abfälle waren nicht signifikant (Tab. 28 d).

Damit hat Ethrane bei unseren Untersuchungen bei keinem der obengenannten Werte zu einer ungünstigen Entwicklung geführt.

c) Harnstoff und Kreatinin

Die Werte für Harnstoff und Kreatinin blieben nach Ethrane-Narkose im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten postoperativ nahezu unverändert, nach Halothan fielen die Werte für Harnstoff gering, nicht signifikant ab, Kreatinin blieb ebenfalls fast unverändert (Tabellen 27 a,b, 28 a,b). Betrachtet man die Harnstoff- und Kreatinin-Werte allein von Patienten, die urologi-

schen Eingriffen unterzogen wurden, so lassen sich keine signifikanten Veränderungen der im Mittel präoperativ im Bereich der Norm liegenden Werte feststellen. Bis auf den Wert für Kreatinin, der am 2. postoperativen Tag gering erhöht war, blieben alle Werte in normalen Grenzen (Tab. 30 a und b).

Als Ergebnis unserer Untersuchungen läßt sich sagen, daß Ethrane bei den Patienten keine ungünstigen oder gar schädlichen Reaktionen hervorruft. Nach Angaben aus der Literatur sind aber folgende Faktoren bei der Durchführung der Narkose mit Ethrane besonders zu beachten: KARLICZEK,G. et al., 1974, und ACKERN,K. von und K.PETER, 1975, empfehlen wegen der ausgeprägten negativ inotropen Wirkung von Ethrane u.a. mit Verminderung der Myocardkontraktilität, bei Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Leistungsbreite und erhöhter Rechtsbelastung besondere Vorsicht bei Ethrane-Narkose. Um eine zu hohe Dosierung zu vermeiden, empfehlen deshalb unter anderen MORR-SRATHMANN,U. et al., 1975 a,b, Ethrane nicht als Mononarkotikum zu verwenden.

Die durch Ethrane entstehende Complianceminderung sollte besonders bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen beachtet werden, raten RÜGHEIMER,E. et al., 1974 und GITSCHMANN,J. und GERSTENBERGER,L., 1975. Ethrane sollte bei diesen Patienten nur mit Einschränkung benutzt werden.

Obwohl es nur bei sehr tiefer bzw. zu tiefer Ethrane-Narkose zu charakteristischen EEG-Veränderungen und Muskelaktivitäten von einfachen Muskelzuckungen bis zu tonisch-klonischen Krämpfen kommt, wird im J.Amerik.Med.Ass. (Drug Commentary, 1973) empfohlen, Ethrane nicht bei Patienten mit Krampfleiden anzuwenden, NEUDÖRFER,B. und

R.KLOSE,1975, glauben, daß auch Patienten mit entsprechender familiärer Belastung von Ethrane-Narkosen ausgenommen werden sollten.

Patienten mit raumfordernden intrakraniellen Prozessen sollten nach einer Empfehlung von H.KREUSCHER ebenfalls keine Ethrane-Narkose erhalten, da auch Ethrane die Tendenz zur Steigerung des Hirndrucks besitzt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der Literatur wurde auf die Eigenschaften des Inhalationsanästhetikums Ethrane eingegangen, im besonderen im Hinblick auf die bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen. Teilweise wurden Vergleiche zu dem Inhalationsnarkotikum Halothan gezogen. In der Anästhesiologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen werden seit Ende 1971 Ethrane-Narkosen durchgeführt. 229 bis Mitte 1973 durchgeführte Narkosen wurden ausgewertet. Der jüngste Patient war 2, der älteste 77 Jahre alt, der überwiegende Teil der Patienten gehörte der Altersgruppe 60 - 69 Jahre an. Die Patienten waren sämtlichen Risikostadien (ASA) zuzuordnen. Die Mehrzahl der Narkosen wurde für allgemeinchirurgische Eingriffe ausgeführt. Es wurde eine genaue Beschreibung der Durchführung der Narkosen mit Ethrane gegeben.

Als Ergebnis unserer Untersuchungen stellten wir eine Abhängigkeit der Aufwachzeit nach Ethrane-Narkose von der Narkosedauer und dem Risikostadium fest und sahen eine signifikant verkürzte Aufwachzeit für Ethrane im Vergleich zu Halothan.

Die Wirkungen von Ethrane auf das kardio-vaskuläre System können wir als günstig bezeichnen. Wir sahen eine gute Stabilität des Herzrhythmus, es kam zu nur geringen Herzfrequenzänderungen. Intraoperativ traten keine größeren Schwankungen des Blutdrucks auf. Der systolische Blutdruck fiel gegenüber dem Ausgangswert während der Narkoseeinleitung im Mittel um 10,6 %, der diastolische um 4,9 %. Bei Operationsbeginn wurden die Ausgangswerte fast erreicht. Allein die Blutdruckamplitude war beim Aufwachen der Patienten gegenüber dem Ausgangswert noch

um -7,4 % signifikant verändert.

Der Bewertung des Blutbildes und der blutchemischen Werte liegen Untersuchungen an 91 Patienten zugrunde, die unmittelbar präoperativ, am 1. und 2. postoperativen Tag durchgeführt wurden. Veränderungen des roten Blutbildes blieben in normalen Grenzen und sind den operativen Eingriffen zuzuschreiben.

Im weißen Blutbild kam es zu einem signifikanten Anstieg der Leukozytenzahl mit relativer Vermehrung der stab- und segmentkernigen Leukozyten und einer relativen Verminderung der Lymphozyten.

Wir sahen einen signifikanten Anstieg der Blutglukose nach Ethrane-Narkose, die Höhe des Anstiegs war bei Nichtdiabetikern unabhängig davon,ob den Patienten 5 %ige Glukose-Lösung prä- oder intraoperativ infundiert wurde oder nicht. Der Blutzuckerwert des 2. postoperativen Tages lag nur wenig unter dem des 1. postoperativen Tages. Die SGOT zeigte postoperativ einen signifikanten Anstieg, am 1. Tag nach der Narkose stärker als am 2. Tag. Die SGPT war postoperativ nur gering und nicht signifikant erhöht, die alkalische Phosphatase fiel wenig und nicht signifikant ab.

Harnstoff- und Kreatininwerte zeigten postoperativ keine signifikante Änderung, bis auf einen blieben alle Werte im Bereich der Norm.

A B B I L D U N G E N

	14	163	52
	1971	1972	1973

Abb. 1: Zahl der Ethrane-Narkosen von 1971-1973

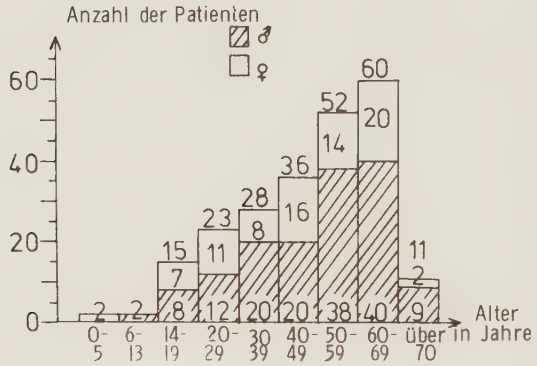


Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Ethrane-Narkose

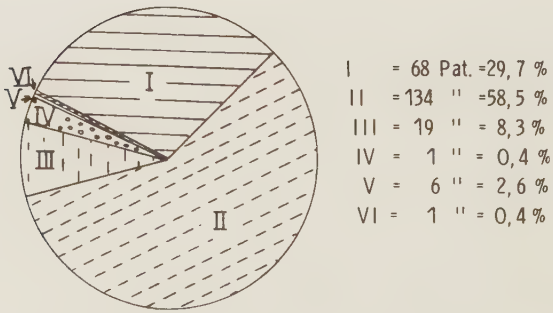


Abb. 3: Risikostadien (ASA) der Patienten mit Ethrane-Narkose

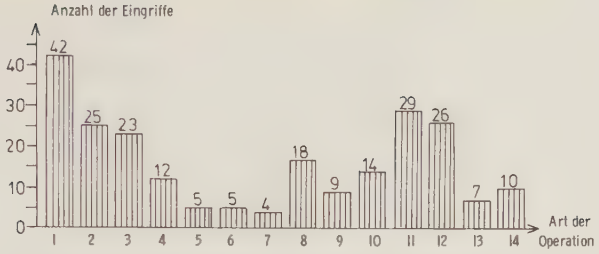


Abb 4: Anzahl der verschiedenen operativen Eingriffe während Ethrane-Narkose

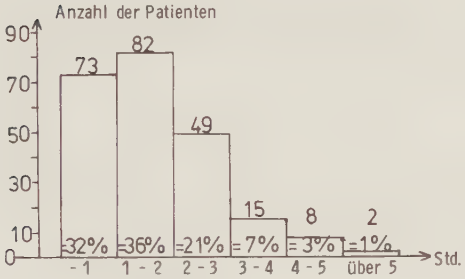


Abb.5: Narkosedauer der Patienten mit Ethrane-Narkose

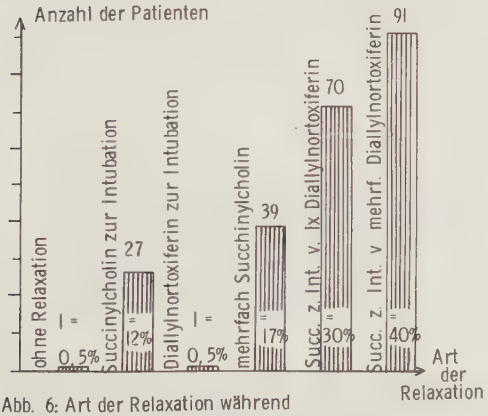


Abb. 6: Art der Relaxation während 229 Ethrane-Narkosen

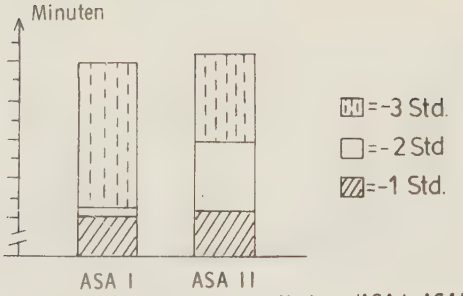


Abb 7: Aufwachzeiten nach Ethrane-Narkose (ASA I+ASA II)

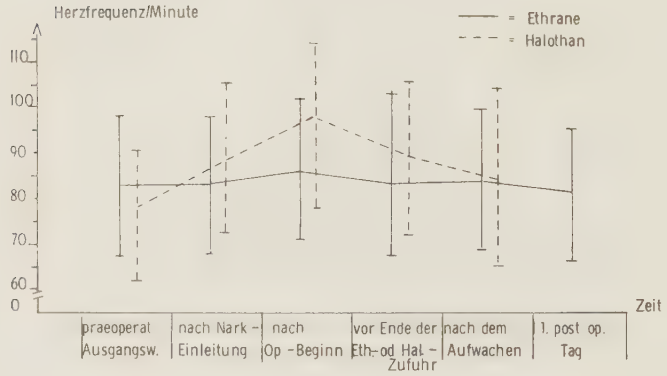


Abb 8: Verhalten der Herzfrequenz während Ethrane- u. Halothannarkose (Mittelwerte)

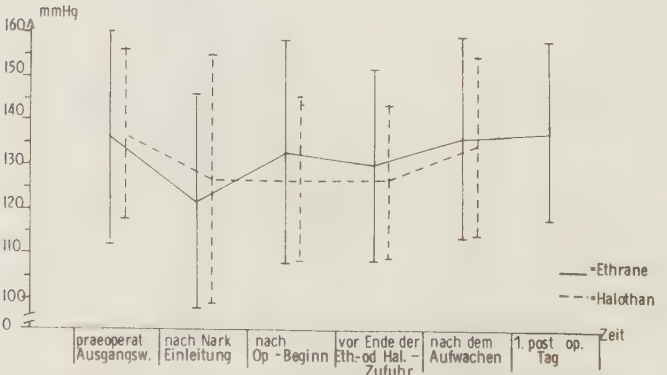


Abb 9: Verhalten des systolischen Blutdrucks während Ethrane- u. Halothannarkose(Mittelw.)

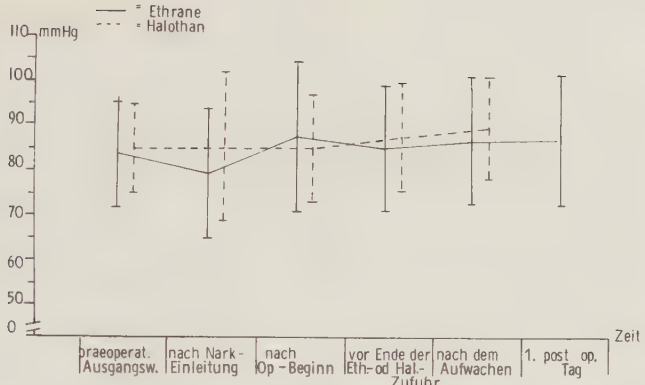


Abb 10: Verhalten des diastolischen Blutdrucks während Ethrane u Halothannarkose(Mittelw.)

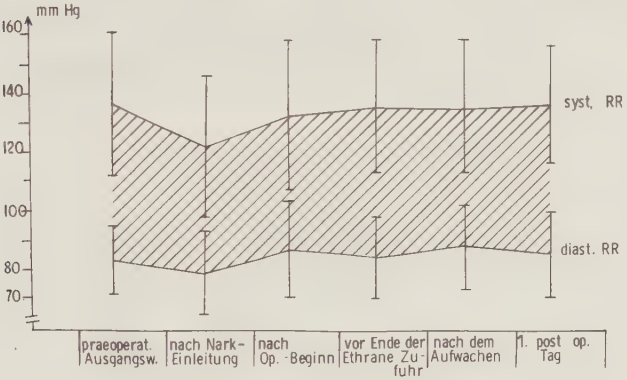


Abb 11: Blutdruckverhalten bei 222 Patienten während Ethranenarkose(Mittelwerte u. Streuung)

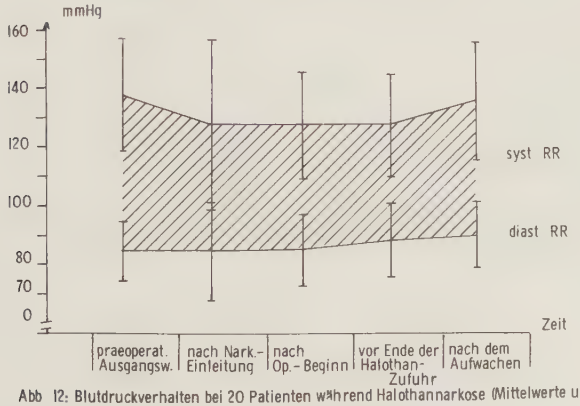


Abb 12: Blutdruckverhalten bei 20 Patienten während Halothannarkose (Mittelwerte u. Streuung)

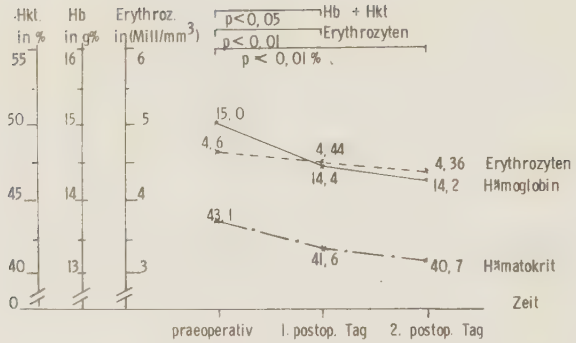


Abb 13: Verhalten von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten nach Ethrane-Narkose (Mittelwerte)

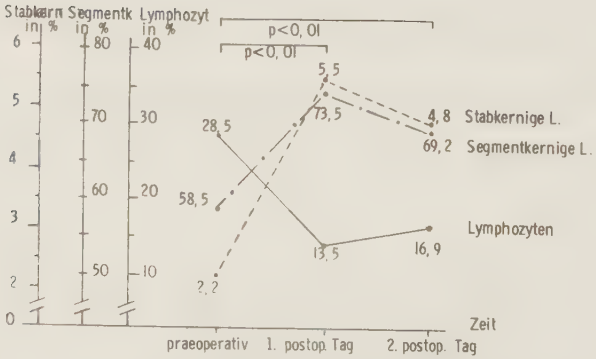


Abb 14: Verhalten des prozentualen Anteils von Segmentkernigen, Stabkernigen und Lymphozyten im Differentialblutbild nach Ethrane Narkose (Mittelwerte)

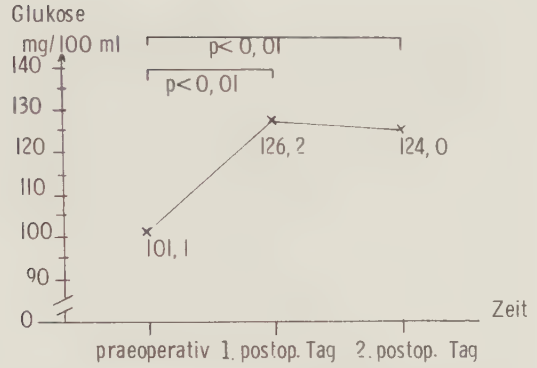


Abb 15: Verhalten der Blutglukose nach Ethrane Narkose (Mittelwerte)

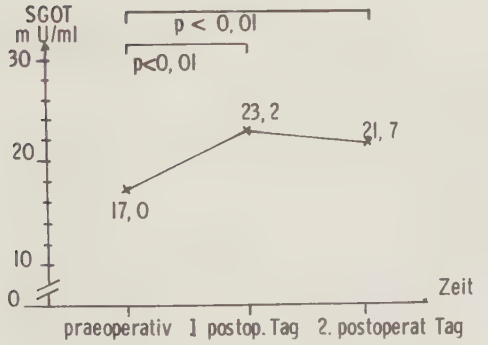


Abb 16: Verhalten der SGOT nach Ethrane-Narkose (Mittelwerte).

TABELLEN

Tabelle 1 auf Seite 4

Altersgruppe in Jahre	♂	♀	insgesamt
14 - 19	1	-	1
20 - 29	4	2	6
30 - 39	1	1	2
40 - 49	5	1	6
50 - 59	1	1	2
60 - 69	1	2	3

Tab. 2: Alter- und Geschlecht der untersuchten Patienten mit Halothan-Narkose

Art der Operation	Ethrane -Narkose	Halothan -Narkose
1 Magen-Darm-Resektionen	42 = 18 %	4 = 20 %
2. Explor. Lap. mit/ohne klein. chir. Eingriffe	25 = 11 %	2 = 10 %
3. Herniotomien	23 = 10 %	-
4. Gallenwegseingriffe	12 = 5 %	-
5 Pankreas Operationen	5 = 2 %	-
6 Mediastinoskopien	5 = 2 %	-
7 Splenektomien	4 = 2 %	-
8 Eingriffe an Kopf und Hals	18 = 8 %	-
9 Intrathorakale Eingriffe	9 = 4 %	1 = 5 %
10 Analchirurgie	14 = 6 %	3 = 15 %
11 Gefäß-Operationen	29 = 13 %	4 = 20 %
12 Knochen Chirurgie und Traumatologie	26 = 11 %	6 = 30 %
13 Urologie	7 = 3 %	-
14. Sonstige Eingriffe	10 = 4 %	-

Tab. 3: Zahl und Art der während Ethrane- und Halothan-Narkose durchgeführten Operationen. Anteil in Absolutwerten und % der Gruppe

Dauer	Pat Zahl	Min-MaxW	Mittelwert (min)	Standard abw. S
- 1 Std	24	3 - 17	10, 0	± 3, 8
- 2 Std	14	6 - 16	10, 4	± 2, 9
3 Std.	9	5 - 36	17, 9	± 9, 4

Tab. 4: Aufwachzeiten nach Ethrane-Narkose (ASA I)

Dauer	Pat. Zahl	Min-MaxW	Mittelwert (min)	Standard abw. S
- 1 Std	25	3 - 25	10, 3	± 5, 6
- 2 Std	39	0 - 40	13, 8	± 8, 1
3 Std	22	5 - 37	18, 2	± 9, 3

Tab 5: Aufwachzeiten nach Ethrane Narkose (ASA II)

Dauer	Pat Zahl	MinMaxW	Mittelwert (min)	Standard abw. S
- 1 Std	6	3 - 30	11, 7	± 10, 4
- 2Std	3	10 - 18	12, 7	± 4, 6
-3 Std	-	- - -	-	-

Tab 6: Aufwachzeiten nach Ethrane-Narkose (ASA III)

Dauer	Pat. Zahl	Min	Max	W.	Mittelwert (min)
1 Std	3	12	20		15, 0
- 2 Std	3	10	26		20, 3
- 3 Std	1	25	25		25

Tab 7: Aufwachzeiten nach Halothan-Narkose (ASA I)

Dauer	Pat. Zahl	Min	Max	W	Mittelwert (min)
-1 Std	-	-			-
-2 Std	7	14	25		18, 7
-3 Std	6	14	27		18, 8

Tab 8: Aufwachzeiten nach Halothan-Narkose (ASA II)

Paar Nr	Aufwachz. (min) für Ethrane	Halothan	Diff. d. Aufwachzeit Halothan - Ethrane
1	12	12	0
2	8	20	12
3	13	13	0
4	7	26	19
5	8	25	17
6	5	23	18
7	15	17	2
8	28	17	-11
9	12	20	8
10	15	25	10
11	40	14	- 26
12	5	25	20
13	5	19	14
14	19	27	8
15	10	17	7
16	9	14	5
17	6	10	4

Tab 9: Differenz der Aufwachzeiten nach Ethrane- und Halothan Narkose

	Anzahl	Mittelwert Schläge/Min	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert in abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	221	84, 1	± 15, 3				
nach Narkose-einleitung	224	84, 4	± 15, 1	+0, 5	+ 0, 6	216	p > 0, 05 nicht signif.
nach Op. Beginn	226	87, 2	± 16, 0	+3, 0	+ 3, 6	219	p < 0, 01 signifikant
nach Ethrane-Zufuhr	222	84, 9	± 15, 5				
nach dem Aufwachen	182	85, 2	± 14, 8				
1. postop. Tag	88	82, 5	± 14, 4				

Tabelle 10: Veränderungen der Herzfrequenz während Ethrane Narkose

	Anzahl	Mittelwert Schl. /min	Streuung	Anstieg (+)u. Abfall (-) zum Ausgangswert in abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	20	79, 3	± 16, 1				
nach Narkose-einleitung	20	90, 3	± 16, 1	+11, 0	+14	20	p < 0, 01 signifikant
nach Op.- Beginn	20	97, 2	± 18, 2	+17, 9	+22, 5	20	p < 0, 01 signifikant
nach Halothan-Z.	20	90, 0	± 16, 8				
nach dem Aufwachen	20	85, 8	± 19, 3				

Tabelle 11: Veränderungen der Herzfrequenz während Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mm Hg	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	223	135, 9	± 23, 8				
nach Narkose-einleitung	224	121, 9	± 24, 3	-14, 4	-10, 6	219	p<0, 01 signifikant
nach Op.-Beginn	226	133, 1	±24, 8	- 2, 7	-2, 0	222	p>0, 05 nicht sign.
nach Ethrane Zufuhr	225	130, 1	±21, 4				
nach dem Aufwachen	193	136, 1	±22, 4	+0, 4	+0, 3	189	p>0, 05 nicht sign.
I. postop. Tag	88	137, 9	±19, 9				

Tabelle 12: Veränderungen des systolischen Blutdrucks während Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	136, 8	±18, 9				
nach Narkose-einleitung	20	126, 8	±28, 0	-10, 0	-7, 3	20	p>0, 05 nicht sign.
nach Op. Beginn	20	126, 8	± 18, 4	-10, 0	-7, 3	20	
nach Halothan Zufuhr	20	126, 5	±16, 9				
nach dem Aufwachen	20	134, 5	±19, 9	1, 6	1, 2	20	p>0, 05 nicht sign

Tabelle 13: Veränderungen des systolischen Blutdrucks während Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mm Hg	Streuung	Anstieg(+)u Abfall(−)zum Ausgangswert in abs.	%	Anzahl auf Signif p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	223	83, 0	± 11, 6				
nach Narkose-einleitung	224	79, 0	± 14, 4	-4, 2	-4, 9	219	p< 0, 01 signifikant
nach Op.-Beginn	225	87, 2	± 16, 6	+4, 0	+4, 8	222	p< 0, 01 signifikant
nach Ethrane-Zufuhr	225	84, 8	± 13, 8				
nach dem Aufwachen	193	86, 9	±14, 2	+3, 4	+4, 1	189	p< 0, 01 signifikant
1. postop. Tag	89	86, 6	± 14. 5				

Tabelle 14: Veränderungen des diastolischen Blutdrucks während Ethrane Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mm Hg	Streuung	Anstieg (+) Abfall (−) zum Ausgangswert in abs.	%	Anzahl (auf Signif p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	20	84, 3	± 9, 9				
nach Narkose einleitung	20	84, 8	± 16, 2	+0, 5	+0, 6	20	p>0, 05 nicht sign.
nach Op Beginn	20	84, 5	± 11, 9	+0, 25	+0, 3	20	p>0, 05 nicht sign.
nach Halothan Zufuhr	20	87, 5	±12, 1				
nach dem Aufwachen	19	89, 5	±11, 3	+6, 1	+7, 2	19	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 15: Veränderungen des diastolischen Blutdrucks während Halothan Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mmHg	Streuung	Anstieg (+) Abfall (-) zum Ausgangswert abs	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz d. Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	223	52, 9	± 17, 1				
nach Narkose-einleitung	224	42, 9	± 16, 8	-10, 1	-19, 2	219	p<0, 01 signifikant
nach Op.-Beginn	225	46, 1	± 20, 3	- 6, 7	-12, 7	222	p < 0, 01 signifikant
nach Ethrane-Zufuhr	225	45, 2	± 17, 2				
nach dem Aufwachen	193	49, 2	± 19, 1	-3, 9	-7, 4	189	p<0, 01 signifikant
1. postop. Tag	88	50, 3	± 16, 0				

Tabelle 16: Veränderungen der Blutdruckamplitude während Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mm Hg	Streuung	Anstieg (+) u. Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	in %	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	52, 5	± 12, 3				
nach Narkose-einleitung	20	42, 0	± 15, 9	-10, 5	-20, 0	20	p>0, 05 nicht sign.
nach Op.-Beginn	20	42, 3	± 10, 6	-10, 3	-19, 7	20	p>0, 05 nicht sign.
nach Halothan Zufuhr	20	39, 0	± 9, 1				
nach dem Aufwachen	19	45, 0	± 12, 1	-7, 6	-14, 5	19	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 17: Verhalten der Blutdruckamplitude während Halothan Narkose

	Anzahl	Mittelwert in g%	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	91	15,0	± 1,9				
1. postop Tag	86	14,4	±2,0	-0,5	-3,3	86	p< 0,05 signifikant
2. postop. Tag	78	14,2	±2,0	-0,9	-6,0	78	p< 0,05 signifikant

Tab. 18a: Veränderungen des Hämoglobins nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in Mill/mm³	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	88	4,6	± 0,6				
1 postop Tag	84	4,44	±0,6	-0,2	-4,4	81	p< 0,01 signif.
2 postop Tag	77	4,36	±0,6	-0,3	-6,5	74	p< 0,01 signif.

Tab. 18 b: Veränderungen der Erythrozytenzahl nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+) u. Abfall (-) zum Ausgangsw. abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	90	43,4	± 0,6				
1. postop. Tag	84	41,6	±0,6	-1,6	-3,7	83	p< 0,05 signif.
2. postop. Tag	77	40,7	±0,6	-2,8	-6,4	76	p< 0,01 signif.

Tab. 18 c: Veränderungen des Hämatokrit nach Ethrane Narkose

	Anzahl	Mittelwert in g%	Streuung	Anstieg (+) u. Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	20	14,3	±2,0				
1. postop.Tag	20	13,9	±1,6	-0,38	-2,7	20	p>0,05 nicht signif
2. postop. Tag	20	13,4	±1,8	-0,87	-6,1	20	p>0,05 nicht signif

Tab. 19 a: Veränderungen des Hämoglobin-Wertes nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in Mill/mm³	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-)zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif.p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	4,5	± 0,6				
1 postop Tag	20	4,4	± 0,5	-0,1	-2,2	20	p>0,05 nicht signif.
2 postop Tag	20	4,3	± 0,5	-0,3	-6,7	20	p>0,05 nicht signif.

Tab 19 b: Veränderungen der Erythrozytenzahl nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif.p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	42,6	±4,9				
1 postop Tag	20	41,2	±4,0	-1,4	-3,3	20	p>0,05 nicht signif.
2 postop Tag	20	40,1	±4,4	-2,5	-5,9	20	p>0,05 nicht signif.

Tab 19 c: Veränderungen des Hämatokrit nach Halothan Narkose

	Anzahl	Mittelwert	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif.p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	90	7324	±4543				
1. postop. Tag	85	10893	±5216	+3510	+48,4	84	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	77	9666	± 4413	+2220	+30,4	76	p<0,01 signifikant

Tab. 20 a: Veränderungen der Leukozytenzahl nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif.p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	85	2,2	±5,2				
1. postop. Tag	83	5,5	±8,8	+3,1	+140	77	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	76	4,8	±9,4	+2,3	+104	71	p<0,01 signifikant

Tab. 20 b: Anteil der Stabkernigen am weißen Blutbild nach Ethrane Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	85	58,5	± 11,8				
1 postop Tag	83	73,5	± 12,4	+15,0	+47,0	78	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	75	69,2	± 14,6	+10,6	+18,1	70	p<0,01 signifikant

Tab 20c: Anteil der Segmentkernigen am weißen Blutbild nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	85	3,2	± 7,5				
1. postop. Tag	83	1,7	± 8,3	-1,5	-47,0	78	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	75	2,3	± 8,9	-1,1	-34,3	70	p<0,01 signifikant

Tabelle 20 d: Anteil der Eosinophilen am weißen Blutbild nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	84	0,7	± 0,8				
1. postop. Tag	83	0,3	± 0,5	-0,4	-57	77	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	75	0,5	± 0,6	-0,3	-43	70	p<0,01 signifikant

Tabelle 20 e: Anteil der Basophilen am weißen Blutbild nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif p)	Signifikanz der Mittelwertdiff
präoperativer Ausgangswert	85	28,5	± 10,5				
1 postop. Tag	83	13,5	± 8,6	-15,1	-53,3	78	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	75	16,9	± 11,0	-11,1	-39,1	70	p<0,01 signifikant

Tabelle 20 f: Anteil der Lymphocyten am weißen Blutbild nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	22	6,5	±2,7				
1. postop. Tag	23	5,9	±3,1	-0,6	-9,2	22	p>0,05 nicht signif.
2. postop. Tag	17	6,2	±2,1	-0,4	-6,1	16	p>0,05 nicht signif.

Tabelle 20 g: Anteil der Monozyten am weißen Blutbild nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	5880	±2520				
1 postop Tag	20	9350	±2310	+3465	+ 59	20	p<0,01 signifikant
2 postop Tag	20	7900	±2620	+2020	+ 34	20	p<0,05 signifikant

Tabelle 21 a: Veränderungen der Leukozytenzahl nach Halothan Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	0,85	± 0,8				
1 postop Tag	20	1,75	± 2,0	+0,9	+106	20	p>0,05 nicht sign.
2 postop Tag	20	1,85	± 2,6	+1,0	+117	20	p>0,05 nicht sign.

Tabelle 21 b: Anteil der Stabkernigen am weißen Blutbild nach Halothan Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	62,9	± 9,9				
1 postop Tag	20	76,4	± 7,0	+13,5	+20,5	20	p<0,01 signifikant
2 postop Tag	20	67,5	± 14,3	+ 4,6	+7,2	20	p>0,05 nicht signif.

Tabelle 21 c: Anteil der Segmentkernigen am weißen Blutbild nach Halothan Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	1,85	± 1,5				
1. postop. Tag	20	0,6	± 0,8	-1,25	-67,5	20	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	20	1,8	± 1,5	-0,05	- 2,7	20	p>0,05 nicht signif.

Tabelle 21 d: Anteil der Eosinophilen am weißen Blutbild nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+) u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	0,6	± 0,5				
1 postop Tag	20	0,4	± 0,5	0,2	33,3	20	p>0,05 nicht sign.
2. postop. Tag	20	0,6	± 0,7	-0,05	- 8,3	20	p>0,05 nicht sign.

Tabelle 21 e: Anteil der Basophilen am weißen Blutbild nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+) u. Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	27,3	± 9,7				
1. postop. Tag	20	13,8	± 6,5	-13,5	-49,5	20	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	20	19,7	± 12,9	7,7	28,1	20	p<0,01 signifikant

Tabelle 21 f: Anteil der Lymphozyten am weißen Blutbild nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in %	Streuung	Anstieg (+) u. Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	6,3	± 2,1				
1. postop. Tag	20	6,4	± 1,8	+0,1	+1,6	20	p>0,05 nicht sign.
2. postop. Tag	20	6,8	± 2,1	+0,6	+9,5	20	p>0,05 nicht sign.

Tabelle 21 g: Anteil der Monozyten am weißen Blutbild nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mg/100ml	Streuung	Anstieg (+) u. Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	88	101,1	± 46,2				
1. postop. Tag	75	126,2	± 53,0	+25,5	+25,5	74	p<0,01 signifikant
2. postop. Tag	66	124,0	± 44,6	+26,0	+25,5	66	p<0,01 signifikant

Tabelle 22: Veränderungen des Blutzuckerspiegels nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mg/100ml	Streuung	Anstieg (+) u. Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	93,6	± 12,7				
1 postop. Tag	20	124,7	± 46,0	+ 31,1	+ 32,0	20	p<0,01 signifikant
2 postop. Tag	20	117,4	± 32,9	+ 23,8	+ 24,5	20	p<0,01 signifikant

Tabelle 23: Veränderungen des Blutzuckerspiegels nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mU/ml	Streuung	Anstieg (+) u. Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	87	17,0	± 20,2				
1. postop. Tag	85	23,2	± 21,1	+6,0	+35,1	83	p<0,05 signifikant
2. postop. Tag	80	21,7	± 17,7	+3,9	+23	78	p<0,05 signifikant

Tabelle 24 a: Veränderungen des Wertes der SGOT nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mU/ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert		Anzahl (auf Signif. p)	Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	11, 6	±4, 3				
1. postop. Tag	20	15, 2	±7, 0	+3, 6	+22, 5	20	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	20	14, 5	±5, 6	+2, 9	+25, 0	20	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 24 b: Veränderungen des Wertes der SGOT nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mU/ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert		Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
				abs.	%		
präoperativer Ausgangswert	84	14, 2	±19, 9				
1. postop. Tag	83	17, 2	±22, 3	+3, 2	+22, 5	79	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	78	16, 8	±19, 0	+1, 7	+11, 9	74	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 25 a: Veränderungen der SGPT-Werte nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mU/ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert		Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
				abs.	%		
präoperativer Ausgangswert	20	9, 2	±8, 5				
1. postop. Tag	20	9, 7	±6, 8	+0, 5	+5, 5	20	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	20	10, 2	±5, 2	+0, 95	+10, 3	20	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 25 b: Veränderungen der SGPT-Werte nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mU/ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert		Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
				abs.	%		
präoperativer Ausgangswert	90	39, 9	±79, 8				
1. postop. Tag	84	35, 6	±53, 8	-5, 2	-13, 1	83	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	80	35, 0	±45, 1	-5, 6	-14, 0	79	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 26 a: Veränderungen für alkalische Phophatase der Werte nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mU/ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert		Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
				abs.	%		
präoperativer Ausgangswert	20	25, 4	±9, 2				
1. postop. Tag	20	25, 9	±7, 5	+0, 5	+2, 0	20	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	20	27, 8	±8, 1	+2, 4	+9, 4	20	p<0, 05 signifikant

Tabelle 26 b: Veränderungen der Werte für alkalische Phosphatase nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mg/100ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	88	16,5	±5,9				
1. postop. Tag	86	16,2	±7,2	-0,18	-1,1	84	p>0,05 nicht sign.
2. postop. Tag	79	16,4	±7,8	-0,24	-1,5	77	p>0,05 nicht sign.

Tabelle 27 a: Veränderungen der Werte für Harnstoff nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mg/100ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	14,5	±5,0				
1. postop. Tag	20	13,4	±4,1	-1,1	-7,6	20	p>0,05 nicht sign.
2. postop. Tag	20	15,5	±4,8	-0,9	-6,2	20	p>0,05 nicht sign.

Tabelle 27 b: Veränderungen der Werte für Harnstoff nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mg/100 ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	86	1,28	±0,49				
1 postop. Tag	82	1,38	±0,45	+0,08	+6,1	78	p>0,05 nicht sign.
2. postop. Tag	79	1,20	±0,39	-0,05	-3,9	75	p>0,05 nicht sign.

Tabelle 28 a: Veränderungen des Kreatinin-Wertes nach Ethrane-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mg/100 ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	20	1,12	±0,25				
1. postop. Tag	20	1,20	±0,35	+0,08	+7,2	20	p>0,05 nicht sign.
2. postop. Tag	20	1,14	±0,38	+0,02	+1,8	20	p>0,05 nicht sign.

Tabelle 28 b: Veränderungen des Kreatinin-Wertes nach Halothan-Narkose

	Anzahl	Mittelwert in mg/100ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	7	125,1	±44,4				
1. postop. Tag	7	171,3	±82,2	+46,1	+36,5	7	p>0,05 nicht sign.
2. postop. Tag	6	170,3	±68,9	+58,5	+46,5	6	p>0,05 nicht sign.

Tabelle 29 a: Veränderungen des Wertes für Blutglukose nach Ethrane-Narkose bei Patienten mit Leber-, Galle- und Pankreaseingriffen

	Anzahl	Mittelwert in mU/ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	7	41, 0	±34, 9				
1. postop. Tag	7	41, 6	±22, 5	+0, 6	+1, 5	7	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	7	44, 7	±32, 7	+3, 7	+9, 0	7	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 29 b: Veränderungen der SGOT-Werte nach Ethrane-Narkose bei Patienten mit Leber-, Galle- und Pankreaseingriffen

	Anzahl	Mittelwert in mU/ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	7	38, 4	±39, 9				
1. postop. Tag	7	37, 0	±31, 0	-1, 4	-3, 6	7	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	7	37, 3	±34, 1	-1, 1	-2, 9	7	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 29 c: Veränderungen der SGPT-Werte nach Ethrane-Narkose bei Patienten mit Leber-, Galle- und Pankreaseingriffen

	Anzahl	Mittelwert in mU/ ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	7	179, 0	±227, 8				
1. postop. Tag	7	115, 1	±134, 1	-63, 9	-35, 6	7	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	7	78, 7	± 96, 5	-100, 3	-56, 4	7	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 29 d: Veränderungen der Werte für die alkalische Phophatase nach Ethrane-Narkose bei Pat. mit Leber-, Galle- und Pankreaseingriffen

	Anzahl	Mittelwert in mg/100ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	6	12, 6	±3, 4				
1. postop. Tag	6	12, 7	±3, 1	+0, 03	+0, 24	6	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	6	16, 1	±3, 6	3, 45	+27, 3	6	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 30 a: Veränderungen der Werte für Harnstoff nach Ethrane-Narkose bei Patienten mit urologischen Eingriffen

	Anzahl	Mittelwert in mg/100ml	Streuung	Anstieg (+)u Abfall (-) zum Ausgangswert abs.	%	Anzahl (auf Signif. p)	Signifikanz der Mittelwertdiff.
präoperativer Ausgangswert	6	1, 06	±0, 34				
1. postop. Tag	6	1, 09	±0, 47	+0, 03	+2, 8	6	p>0, 05 nicht sign.
2. postop. Tag	6	1, 21	+0, 65	+0, 15	+14, 1	6	p>0, 05 nicht sign.

Tabelle 30 b: Veränderungen der Werte für Kreatinin nach Ethrane-Narkose bei Patienten mit urologischen Eingriffen

VII. LITERATURANGABEN

ACKERN K. VAN und K. PETER : Wirkungen von Ethrane auf das cardio-vaskuläre System. in: Ethrane,Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 31-44, Ed.H.Kreuscher,Schattauer Verlag, Heidelberg, 1975

AGUADO MATORRAS A. : Comparative study of myocardial sensitization to norepinephrine under halothane (Fluothane) and enflurane (Ethrane)

ARNDT O.,KRZOSSA M. und A. MÜLLER : Der Einfluß von Ethrane und Halothan auf die Aktivität der Baroreceptoren des Aortenbogens von Katzen. in: Ethrane,Anästhesie und Wiederbelebung, Bd. 84, 115-122, Ed.P.Lawin, R.Beer, Springer-Verlag,Heidelberg,1974

BART A., HOMI J., and H.LINDE : Changes in power spectra of electro-encephalograms during anesthesia with fluorexene, methoxyflurane and ethrane. Anesthesia and Analgesia 50: 53-63, 1971

BEER D., BEER R.,von WOLFF A. und H. DUFFNER : Die Einwirkung des neuen Inhalationsnarkotikums Ethrane auf Myokardkontraktilität und Haemodynamik im Vergleich zu Halothane. Anaesthesist 22: 192-197, 1972

BHUSHAN B, R.J.KITZ, F.C.HOSKIN, et al. : The effects of trichloroethylene on the peak transient (sodium) and steady state (potassium) conductivity of the squid giant axon. Fed Proc 33: 713, 1973

BLITT C. and M.H.LEBOWITZ : Central nervous system excitation. Report on Ethrane investigation on data on Ethrane, Vol. III, Reference No. 33, 1969

BOTTY C., BROWN B., STANLEY V. and C.R.STEPHEN : Clinical experiences with Compound 347, a halogenated anesthetic agent. Anesthesia and Analgesia 47: 499-505, 1968

BROWN B.R., J.R.CROUT : A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility: I.Isometric conditions. Anesthesiology 34:236-245, 1971

BROWN B.R., E.N.TATUM and J.R.CROUT : The effects of inhalation anesthetics on the uptake and metabolism of l-3_H-nor-epinephrine in guinea pig atria.
Anesthesiology 34: 263, 1972

BRUNNER E.A.,J.V.PASSONNEAU and C.MOLSTAD : The effect of volatile anesthetics on metabolite levels and metabolic rate in brain.
in data on Ethrane, Vol.II, Reference No. 2

BUZELLO W. und K.JANTZEN : Enzyminduktion der Nagetierleber durch Ethrane.
in: Ethrane,Anästhesie und Wiederbelebung, Bd. 84, 59-61, Ed.P.Lawin, R.Beer, Springer-Verlag, Heidelberg, 1974

BUZELLO W., K.JANTZEN und K.L. SCHOLLER : Der Einfluß von Ethrane auf den Elektro- und Pentylentetrazol-Krampf der Maus.
Anaesthesist 24: 118-119, 1975

BYLES P.H., A.B.DOPKIN, J.H.FERGUSON, A.A.LEVY : Forane (Compound 469): Cross-over comparison with enflurane (Ethrane),halothane and methoxyflurane in dogs.
Canad.Anaesth.Soc.J. 18: 376-386 (1971a)

BYLES P.H.,A.B.DOPKIN and D.B.JONES : Forane(Compound 469): 3.Comparative effects of prolonged anesthesia on mature beagle dogs and young rhesus monkeys.
Canad.Anaesth.Soc.J. 18: 397 (1971b)

CASPAR J.L. : zitiert aus: HEMPEL V.: Inhalationsnarkose und Leberfunktion in:Ethrane,Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 21-30, Ed.H.Kreuscher, Schattauer Verlag, Heidelberg, 1975

CASCORBI H.F.,D.A.BLAKE and M.HELRICH : Differences in the biotransformation of halothane in man.
Anesthesiology 32: 119-123, 1970

CASTRANEDA-CASADO J., AGUADO-MATORRAS und A.REREZ-CARVAJAL : Vergleichende Untersuchung der Herzmuskelsensibilisierung unter Ethrane- und Halothan-Anästhesie gegenüber Norepinephrin.
in:Ethrane,Anästhesie und Wiederbelebung,Bd.84, 123-126, Ed.P. Lawin,R.Beer, Springer-Verlag, Heidelberg, 1974

CHASE R.E.,D.A.HOLADAY, V.FISEROVA-BERGEROVA, L.J.SAIDMAN and F.E.MACK : The biotransformation of ethrane in man. Anaesthesiology 35: 262-267, 1971

COHEN P.J. : Ethrane and neuromuscular transmission in man. Unpublished Report to Ohio Medical Products, Data on Ethrane, Vol.II, Reference No. 11

COURTIN R.F.,R.G.BICKFORD and A.FAULCONER,Jr. : The classification and significance of electroencephalographic patterns produced by nitrous oxide ether anesthesia during surgical operations. Zitiert aus: BART A.et al.:Changes in power spectra of electroencephalograms during anesthesia with fluroxene, methyloxyflurane and Ethrane Anaesthesia und Analgesia 50: 53-63, 1971

CRAYTHORNE N.W.B. : Report on Ethrane investigation in data on Ethrane,Vol.III, Reference No.20, 1969

DICK W.,E.KNOCHE, E.TRAUB und K.-L.ECKSTEIN : Ethrane in der Geburtshilfe. in: Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 45-55, Ed.H.Kreuscher,Schattauer Verlag, Stuttgart, 1975

DOENIKE A. und J.KUGLER : Wirkungen des Ethrane auf das Zentralnervensystem. in:Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 73-86, Ed.H.Kreuscher,Schattauer Verlag, Heidelberg, 1975

DOPKIN A.B., R.G.HEINRICH, J.S.ISRAEL,A.A.LEVY, J.F.NEVELE and K.OUNKASEM : Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: Compound 347 (CHF_2-O-CF_2CHFCl). Anaesthesiology 29:275-287, 1968

DOPKIN A.B.,K.NISHIOKA, D.B.GENGAJE,D.S.KIM, W.EVERS and J.S.ISRAEL : Ethrane(Compound 347) anesthesia: A clinical and laboratory review of 700 cases. Anesthesia and Analgesia 48: 477-479, 1969

DRIPPS R.D. : Summary of clinical experience with Ethrane.Report on Ethrane investigation in data on Ethrane,Vol.III,Reference No.22, 1968

Drug Commentary : Evaluation of a general anesthetic. Ethrane.
Zitiert aus GÖTHERT,M.: Pharmakologie des Enflurane(Ethrane). in: Ethrane,Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik,Symposium Osnabrück,1-20, Ed.H.Kreuscher,Schattauer Verlag, Stuttgart, 1975

DVORACEK B.,R.DUCARDUS, U.J.M.van HAELST,K.KUBAT, H.LIP and W.J.W.van de PLUIJM : The effect of ethrane on renal function-an experimental comparison with penthrane in pigs.
in:Ethrane,Anästhesie und Wiederbelebung, Bd.84,158-171,Ed.P.Lawin,R.Beer, Springer-Verlag, Heidelberg, 1974

EGER E.I.(II), L.J.SAIDMAN and B.BRANDSTATER : Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency.
Anaesthesiology 26: 756-763, 1965

EGER E.I.(II) : Results of studies performed in dogs with ethrane (anesthetic compound 347). Report on ethrane investigation on data on ethrane, Registration supplement, 1971, Reference No. 3, 1968

EGER E.I.(II), N.T.SMITH, R.K.STOELTING, D.J.CULLEN, L.B.KADIES and C.E.WHITSHER : Cardiovaskular effects of halothane in man.
Anaesthesiologie 32: 396-409, 1970

EGILMEZ A. and A.B.DOPKIN: Enflurane(Ethrane,compound 347) in man. A clinical evaluation.
Anaesthesia 27: 171-178, 1972

ERHORN H., H.FOITZIK und P.LAWIN : Wirkung von Ethrane auf die Blutgase bei Spontanatmung.
Z.prakt.Anästh. 9: 93-97, 1974

ETSTEN B.E. : Summary of the clinical evaluation on the use of ethrane.
Report on ethrane investigation in data on ethrane, Vol.III, No.27, 1970

FABIAN L.W. : Report on ethrane investigation in data on ethrane, Vol.III, No.21

FISEROVA-BERGEROVA Y. and J.PHILLIPS : The deposition of fluorine in the skeleton of mice after fluorinated drug administration.
Fed Proc 29: 1347, 1970

FREY R.,W.HÜGIN und O.MAYRHOFER : Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 13-15, 1971

FOITZIK H. : First European Symposium on modern anesthetic agents Ethrane. Anaesthesist 23: 238-240, 1974

FOGDALL R.P., and R.D.MILLER : Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with d-Tubocurarine,Pancuronium, and Succinylcholine, in man. Anesthesiologie 42: 173-178,1975

GAIN E.A. and S.G.PALETZ : An attempt to correlate the clinical signs of Fluothane anesthesia with the electroencephalographic levels. Canad.Anaesth.Soc. 4: 289, 1957

GASPARETTO A. and G.BARUSCO : Effect of ethrane,halothane and penthrane on alveolar surfactants. in: Ethrane,Anästhesie und Wiederbelebung,Bd. 84, 212-213, Ed.P.Lawin,R.Beer,Springer-Verlag, Heidelberg 1974

GIES B.,P.GERKING und K.L.SCHOLLER : Das EEG bei Probandennarkosen und kontinuierliche EEG Frequenzanalyse (EISA) während Operationen unter Ethrane. Z.prakt.Anästh.9: 109-115, 1974

GION H. and L.J.SAIDMAN : The minimum alveolar concentration of enflurane in man. Anaesthesiology 35: 361-364,1971

GITSCHMAN J. und L.GERSTENBERGER : Die Bedeutung von Enflurane in der klinischen Anaesthesie. in: Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik,Symposium Osnabrück, 63-71, Ed.H.Kreuscher, Schattauer Verlag,Stuttgart, 1975

GOLD M.I. und M.HELRICH : zitiert nach RÜGHEIMER E. et al.: Einfluß von Ethrane auf die Atmung. Z.prakt.Anästh. 9: 87-92, 1974

GÖTHERT M. : 1975 a: zitiert nach GÖTHERT M: Die Sekretionsleistung des Nebennierenmarks unter dem Einfluß von Narkotika und Muskelrelaxantien. in: Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 1-20, Ed.H.Kreuscher, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1975

GÖTHERT M. : Die Sekretionsleistung des Nebennierenmarks unter dem Einfluß von Narkotika und Muskelrelaxantien. in: Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 1-20, Ed.H.Kreuscher, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1975 b

GÖTZ E. und B.SCHOLZ : 1972, zitiert nach BEER D. et al.: Die Einwirkung des neuen Inhalationsnarkotikums Ethrane auf die Myokardkontraktilität und Hämodynamik im Vergleich zu Halothane. Anästhesist 22: 192-197, 1973

GRAVES C.L. und N.H.DOWNS : Cardiovascular and renal effects of enflurane in surgical patients. Anesthesia and Analgesia 53: 898-903, 1974

HAHN U. von, H.FOITZIK und P.LAWIN : Wirkung von Ethrane auf die Blutgerinnung. Prakt.Anästh. 9: 107-108, 1974

HALDEMANN G., G.HOSSLI, J.KIM und H.SCHAER : Die Wirkung von Ethrane auf die Hämodynamic beim Menschen. in: Ethrane,Anästhesie und Wiederbelebung, Bd.84, 217-223, Ed.P.Lawin,R.Beer, Springer-Verlag, Heidelberg, 1974

HALSEY M.J., D.C.SAWYER, E.I.EGER II, S.H.BAHLMANN and D.M.IMPELMANN : Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, ethrane and forane in miniature swine. Anaesthesiology 35:43-47, 1971

HANQUET M. : Die allgemeinen Eigenschaften von Ethrane. Prakt.Anästh. 9: 79-87, 1974

HELRICH M. and H.F.CASCORBI : Crossover study of ethrane and halothane in volunteers Anaesthesiology 31: 370-371, 1969

HEMPEL V. und H. REMMER : The influence of inhalation anaesthetics on the oxidative drug metabolism in vitro and in vivo, 1975, zitiert aus: GÖTHERT,M.: Pharmakologie des Enflurane (Ethrane). in:Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik,Symposion Osnabrück, 1-20, Ed.H.Kreuscher, Schattauer Verlag, Heidelberg, 1975

HEMPEL V. : Inhalationsnarkose und Leberfunktion. in: Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 21-30, Ed.H.Kreuscher, Schattauer Verlag,Stuttgart, 1975

HENNES H.H. : Ethrane in der Kinderanästhesie. in: Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 87-99, Ed.H.Kreuscher, Schattauer Verlag, Heidelberg, 1975

HENSCHEL E.O., W.C.BERNARDS, J.P.KAMPINE, C.J.REMUS and J.R.SCHMIDT : Report of ECG monitoring during ethrane anesthesia, zitiert aus: HANQUET M.: Die allgemeinen Eigenschaften von Ethrane. Prakt.Anästh. 9: 79-87, 1974

HEYNER L.,S. JOHANSSON and A.WAHLIN : The effect of Ethrane on liver function. in: Ethrane,Anästhesie und Wiederbelebung, Bd.84, 142-149, Ed.P.Lawin,R.Beer, Springer-Verlag, Heidelberg, 1974

HICKEY R.F.,P.D.GRAF and J.A.NADEL : The effects of halothane and cyclopropane on total pulmonary resistence in the dog, zitiert aus RÜGHEIMER E. et al.: Einfluß von Ethrane auf die Atmung. Prakt.Anästh. 9: 87-92, 1974

HUSE K. und H.KÖHLER : Kreislaufveränderungen in Ethrane-Narkose bei neurochirurgischen Patienten. in: Ethrane, Anästhesie und Wiederbelebung, Bd.84, 289-309,Ed.P.Lawin,R.Beer, Springer Verlag, Heidelberg, 1974

IWATSUKI N., S.SHIMOSATO and B.E.ETSTEN : The effects of changes in time intervall of stimulation on mechanics of isolated heart muscle and its response to Ethrane. Anaesthesiology 32: 11-16, 1970

JOAS T.A. and W.C.STEVENS : Convulsive properties of ethrane, fluorexene,halothane and chloroform anesthesia. Anaesthesiology 30: 343, 1969

JOAS T.A.,W.C.STEVENS and E.I.EGER(II) : Electroencephalographic seizure activity in dogs during anesthesia. Studies with ethrane,fluorane,halothane,chloroform,divinylether,diethylether,methoxyflurane,cyclopropane und forane. Brit.J.Anaesth. 43: 739-745, 1971

JOBE P.C.,A.L.PICCHIONI and L.CHIN : Role of brain norepinephrine in audiogenic seizure in the rat. J.Pharmacol.Exp.Ther. 184: 1-10, 1973

JONG R. de and J.E.HEAVNER : Correlation of the ethrane electroencephalogram with motor activity in cats. Anaesthesiology 35: 474-481, 1971

JULIEN R.M. and E.M.KAVAN : Electrographic studies of a new volatile anesthetic agent: Enflurane (Ethrane). J.Pharmacol.Exp.Ther. 183: 393-403, 1972

KARLICZEK G.,J.HEMPELMANN, S.PIEPENBROCK und F.BÜTER : Die Beeinflussung der Hämodynamik durch Enflurane bei myocardial vorgeschädigten Patienten. Anästhesist 23: 457-463, 1974

KAVAN E.M., R.M.JULIEN and J.J.LUCERO : Electrographic alterations induced in limbic and sensory systems during induction of anesthesia with halothane, methoxyflurane, diethylether, and enflurane (Ethrane). Brit.J.Anaesth. 44: 1234-1239,1972

KENNEDY R. and A.GALINDO : Neuromuscular transmission in a mammalian preparation during exposure to enflurane. Anaesthesiology 42:432-442, 1975

KIMURA C.H., A.MAEDA and T.OYAMA : Effects of ethrane on endocrine, hepatic and renal function in man. EXCERPTA MEDICA, International Congress Series,No.261,Fifth world congress of anaesthesoilogists, Kyoto, 1972

KLOSE R.,G.HERRMANN und W.BRANDS : Ethrane in der Kinderanästhesie. Prakt.Anästh. 10: 265-271, 1975

KONCHIGERI H.N.,M.H.SHAKER and A.P.WINNIE : Effect of epinephrine during enflurane anesthesia. Anesthesia and Analgesia 53: 894-897, 1974

KOTTMANN B, L.RACHMAT, R.SCHLIMGEN und G.KALFF : Anaesthesien bei Tonsillektomien im Kindesalter. Vergleichende Untersuchung von Ethrane und Halothan.
in: Ethrane,Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 101-107,Ed.H.Kreuscher, Schattauer Verlag, Stuttgart, 1975

KRANTZ,J.C. : Histopathological observations in data on Ethrane, unpublished report to Ohio Medical Products, Vol.II, Reference No.2, 1964

KRANTZ J.C.,Jr.,C.J.CARR, G.LU and F.K.BELL : Anesthesia XL:The anesthetic action of Trifluoroethyl Vinyl Ether.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 108: 488-495, 1971

KREUSCHER H. : Discussion über Ethrane.
in: Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 122, Ed.H.Kreuscher, Schattauer Verlag, Stuttgart, 1975

LAWIN P. und H.FOITZIK : Enflurane (Ethrane).
Fifth World Congress of Anaesthesiologists: New anaesthetic agents and methods, Symposion No 4, Kyoto, 1972

LEBOWITZ M.H., C.D.BLITT and B.DILLON : Clinical investigations of compound 347 (Ethrane)
Anesthesia and Analgesia 49: 1-10, 1970a

LEBOWITZ M.H.,C.D.BLITT and L.F.WALTS : Depression of twitch response to the ulnar nerve during ethrane anaesthesia in man.
Anaesthesiology 33: 52-57, 1970 b

LEBOWITZ M.H.,C.D.BLITT and J.B.DILLON : Enflurane - induced central nervous system excitation and its relation to carbon dioxyde tension.
Anesthesia and Analgesia 51: 355-363, 1972

LEVESQUE P.R., V.NANAGAS, C.SHANKS and S.SHIMOSATO : Circulatory effects of enflurane in normocarbic human volunteers.
Canad.Anaesth.Soc.J. 21: 580-585, 1974

LINDE H.W., V.E.LAMB, C.W.QUIMBY,Jr.,J.HOMI, A.J.BART and J.E.ECKENHOFF : Clinical and laboratory investigations of ethrane. Data on Ethrane,Vol.III, Reference No. 16, 1969

LINDE H.W.,V.E.LAMB, C.W.QUIMBY,J.HOMI and J.E.ECKENHOFF : The search for better anesthetic agents: clinical investigations of Ethrane. Anaesthesiology 32: 555-559, 1970

LINDE,H.W. and M.L.BERMAN : Nonspecific stimulation of drug metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents. Anesth. Analgesia 50: 656-667, 1971

LIPPMANN M. and L.S.REISNER: Epinephrine injection with enflurane anesthesia: incidence of cardiac arrhythmia. Anesthesia and Analgesia 53: 886-889, 1974

LOEHNING R.W. und R.J.MAZZE: Possible nephrotoxicity from enflurane in a patient with severe renal disease. Anaesthesiology 40: 203-205, 1974

MARSHALL B.E.,P.J.COHEN, C.H.KLINGENMAIER, J.L.NEIGH, and J.W.PENDER : Some pulmonary and cardiovascular effects of enflurane(ethrane) anesthesia with varying $PaCO_2$ in man. Brit.J.Anaesth. 43: 996-1002, 1971

MC DOWELL S.A., K.D.HALL and C.R.STEPHEN : Difluoromethyl 1,1,2-TriFLUoro-2-chloroethyl ether:experiments on dogs with a new inhalational anaesthetic agent. Brit.J.Anaesth. 40: 511-516, 1968

MICHENFELDER J.D., R.F.CHUCCHIARA : Canine cerebral oxygen consumption during enflurane anesthesia and its modification during induced seizures. Anaesthesiology 40: 575-580, 1974

MILLAR R.A.,J.C.WARDEN, L.H.COOPERMAN, H.L.PRICE : Further studies of sympathetic actions of anaesthetics intact and spinal animals.Zitiert aus M.GOTHERT: Pharmakologie des Enflurane (Ethrane) in:Ethrane, Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 1-20,Ed.H.Kreuscher, Schattauer Verlag, Heidelberg, 1975

MORR-STRATHMANN U., O.-D.BOEGER, H.FOITZIK und P.LAWIN : Kreislaufuntersuchungen während Enflurane-Narkosen bei einem geriatrischen Patientengut. Z.prakt.Anästh. 10: 69-72, 1975 a

MORR-STRATHMANN U., K.HUPPERTZ und P.LAWIN : Hämodynamische Untersuchungen während der Narkoseeinleitung mit Etomidate und Ethrane bei geriatrischen Patienten. Z.prakt.Anästh. 10: 239-242, 1975

NEIGH J.L., J.K.GARMAN and J.R.HARP : The electroencephalographic pattern during anesthesia with Ethrane. Anaesthesiology 35: 482-487,1971

NEUNDÖRFER B. und R.KLOSE : EEG-Veränderungen bei Kindern während Enflurane-Anästhesie. Z.prakt.Anästh. 10: 271-284,1975

NORTH W.C. : Summary of Ethrane studies. Unpublished report to Ohio Medical Products, in data on Ethrane, Vol.III,Reference No.25, 1969

OHM W.W., B.F.CULLEN, D.W.AMORY and R.D.KENNEDY : Delayed seizure activity following enflurane anesthesia. Anaesthesiology 42: 367-368, 1975

ORTIZ F.T. and P.M.DIAZ : Use of enflurane for pheochromocytoma removal. Anaesthesiology 42: 495-497,1975

OVADIA L.O., T.H.LI and B.E.ETSTEN : Mechanisms of ganglionic transmission and the myocardial contractile force during ethrane anesthesia. Data on ethrane,Vol.II,Reference No.5

OYAMA T.,A.MATSUKI and M.KUDO : Effects of enflurane(ethrane) anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man. Anaesthesia 27: 179-184, 1972

PINSON K.B. : Convulsions during general anaesthesia zitiert aus: JOAS F.A. et al.:Electroencephalographic seizure activity in dogs during anesthesia.Studies with Ethrane,Fluorane,Halothane etc.

PFANZAGL : Allgemeine Methodenlehre der Statistik II, Sammlung Göschen, Bd. 747/747a:131, Verlag Walter de Gruyter u. Co, Berlin 1968

PARONETTO F. and H.POPPER : Lymphocytestimulation induced by halothane in patient with hepatitis following exposure to halothane.
New Engl.J.Med. 283: 277-280, 1970

PETER K.,K.van ACKERN, F.ALTSTAEDT,K.DIETMANN, K.ECK,P.KELLER,H.LUTZ und E.SPONER : Kreislaufanalyse von Ethrane-Untersuchungen am wachen Tier.
Z.prakt.Anästh. 8: 277-284, 1973

PRICE H.L., P.SKOVSTED, A.L.PANCA,L.H.COOPERMAN : Evidence for ß-Receptor activation produced by halothane in normal man.
Anaesthesiology 32: 389, 1970

RADTKE N. and J.WALDMANN : The influence of enflurane anesthesia on intraocular pressure in youths.
Anesthesia and Analgesia 54:212-215, 1975

RAVENTOS J. : The actions of fluothane: a new volatile anesthetic. Zitiert aus: LIPPMANN M. und L.S.REISNER: Epinephrine injection with enflurane anesthesia: incidence of cardiac arrhythmia.
Anesthesia und Analgesia 53: 886-889, 1974

REHDER K., J.FORBES, H.ALTER: O.HESSLER und A.STIER Halothane biotransformation in man: a quantitative study.
Anaesthesiology 28: 711-715,1967

RIETBROCK I. : Der lebergeschädigte Patient als Narkoserisiko.Vortrag,Fortbildungstagung für klinische Anaesthesie, Erlangen, 1972

RIETBROCK I. : Tierexperimentelle Untersuchungen der Leberfunktion unter Ethrane und Halothane.
Z.prakt.Anästh. 9: 98-106, 1974

RIZZI R. : Postoperative Schmerzlosigkeit nach Anaesthesien mit Ethrane.
in: Ethrane, Anästhesie und Wiederbelebung, Bd.84, 332-335, Ed.P.Lawin,R.Beer,Springer-Verlag, Heidelberg, 1974

ROBBINS B.M. : Preliminary studies of anaesthetic activity of fluorinated hydrocarbon.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 86: 197-204, 1946

ROSENBERG P.H. und E.KLINGE: Changes in brain monoamines during enflurane anaesthesia in rats. zitiert aus: GÖTHERT M.:Pharmakologie des Enflurane(Ethrane). in: Ethrane, neue Ergebnisse in Forschung und Klinik, Symposium Osnabrück, 1-20 Ed.H.Kreuscher, Schattauer-Verlag, Stuttgart,1975

ROUGE J.C., R.J.DEEB, T.KALLOS, J.C.HOFFMANN, T.C.SMITH : Report on ventilatory and circulatory studies during Ethrane anesthesia with spontaneous respiration. In Data on Ethrane,Vol.II, Reference No. 13

RÜGHEIMER E.,J.HIMMLER und K.GREINER : Einfluß von Ethrane auf die Atmung. Z.prakt.Anästh. 9: 87-92, 1974

SCHUH,F.T. : Enflurane(Ethrane)-Pharmakologie und klinische Aspekte eines neuen Inhalationsnarkotikums. Anaesthesist 23: 223-230, 1974

SCHETTINI A. and B.J.WILDER: Effects of anticonvulsant drugs on enflurane cortical dysrhythmias. Anesthesia und Analgesia 53: 951 - 962, 1974

SHIMOSATO S.,SUGAI N., N.IWATSUKI and B.E.ETSTEN : The effect of ethrane on cardiac muscle mechanics. Anaesthesiology 30: 513-518,1969 a

SHIMOSATO S., P.Y.CHEN, J.B.GILBERT, B.E.ETSTEN : Effect of ethrane on the performance of the left ventricle. Anaesthesiology 30: 351-352,1969 b

SKOVSTED P., M.L.PRICE, and H.L.PRICE : The effects of halothane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes. Anaesthesiology 31: 507, 1969

SKOVSTED P.,H.L.PRICE : The effects of Ethrane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes. Anaesthesiology 36: 257-262, 1972

STEPHEN C.R. : Data on Ethrane,Vol.III, Reference No. 32, 1968

STEPHEN C.R. : Summary report on Ethrane. Data on Ethrane,Vol.III,Reference No. 23, 1969

STEVENS W.C. and E.I.EGER(II) : Renal toxicity of anesthetics in dogs, 1970. Data on Ethrane, Registration supplement, 1971, Reference No. 4

STEVENS W.C. and E.I.EGER(II) : Comparative evaluation of new inhalation anaesthetics. Anaesthesiology 35: 125-136, 1971

TARNOW J., J.W.GETHMANN, W.HESS, D.PATSCHKE, A.WEYMAR und J.B.BRÜCKNER : Der Einfluß von Ethrane auf die Hämodynamik und die Sauerstoffversorgung des Myokards im Vergleich zu Halothan. Anaesthesist 23: 281-290, 1974

TORRI G, G.DAMIA, M.L.FABIANI, G.FROVA : Uptake and Elimination of enflurane in man. A comparative study between enflurane and halothane. Brit.J.Anaesth.44: 789-794, 1972

VIRTUE R.W., LUND L.O., M.PHELPS, J.H.K.VOGEL, H.BECKWITT and M.HERON : Difluoromethyl-1,1,2-trifluoro-2-chloroethylether as an anaesthetic agent: results with dogs, and a preliminary note on observations with man. Canad.Anaesth.Soc.J.13: 233-241, 1966

WAUD B.E. and D.R.WAUD : The effects of diethyl ether, enflurane, and isoflurane at the neuromuscular function. Anaesthesiology 42: 275-280, 1975

WOLLMANN H., J.L.NEIGH, A.L.SMITH, B.B.GUTSHE, J.C.HOFFMANN and J.R.TYLER : Cerebral blood flow and metabolism during ethrane anaesthesia. Data on Ethrane, Vol. III, Reference 34

ZATTONI J., C.SIANI and C.RIVANO : The effects of ethrane on intracranial pressure. in: Ethrane, Anästhesie und Wiederbelebung, Bd.84, 272-279, Ed.P. Lawin, R.Beer, Springer-Verlag, Heidelberg, 1974

Herrn Professor Dr. E. Rügheimer danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Materials.
Die statistische Auswertung wurde durch die elektronische Rechenanlage des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation ausgeführt.
Für die Programmierung gilt mein Dank Herrn Dipl.-Mathematiker H. Prestele.

Lebenslauf

Am 9. Dezember 1942 wurde ich, Margot Renate Reichenbach, geborene Windolph, als drittes Kind des Bankkaufmanns Friedrich Windolph und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Felie, in Frankfurt am Main geboren.

1963 bestand ich in Frankfurt am Main das Abitur. Die ersten 4 Semester studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Frankfurt am Main und legte dort 1964 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen-Nürnberg und bestand dort 1966 die ärztliche Vorprüfung. Während des Wintersemesters 1966/67 studierte ich an der Universität Göttingen, die übrigen Semester bis zum Staatsexamen an der Universität Erlangen-Nürnberg. Dort bestand ich am 25. Juli 1969 die Ärztliche Prüfung. Am 8. Oktober 1970 erhielt ich die Bestallung als Ärztin. Vom 1. Oktober 1970 bis zum 31. Dezember 1974 arbeitete ich als Assistentin an der Abteilung für Anästhesiologie der Universitätskliniken Erlangen-Nürnberg. Die Facharztanerkennung als Anästhesistin wurde mir am 5. Dezember 1975 erteilt.

Erlangen, im März 1976

Margot Renate Reichenbach, geb. Windolph

Buchdruck – Offsetdruck

Karl Döres, 852 Erlangen, Jägerstr. 3 · Tel. 2 15 21